

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**DESARROLLO DE UNA SUSPENSIÓN ORAL CON EFECTO
ANTIINFLAMATORIO Y RELAJANTE MUSCULAR EN
LABORATORIO RAVEN S.A. EN EL PERIODO DE
DICIEMBRE DEL 2019 A JUNIO DEL 2020**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

LUIS GUILLERMO MORERA CHACÓN

TUTOR: YESENIA MURILLO RODRÍGUEZ

SAN JOSE, COSTA RICA, JULIO 2020

DEDICATORIA

Dedico este Trabajo Final de Graduación a mis padres y a mi abuela, quienes han sido un apoyo incondicional durante este proceso de formación académica.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme cumplir este sueño.

A Laboratorio RAVEN S.A., por darme la oportunidad de desempeñarme en un proyecto tan importante para la compañía.

A la Doctora Yesenia Murillo, por ser una excelente tutora y guiarme en cada una de las etapas del desarrollo de este proyecto, aportándome todos sus conocimientos y dejando grandes enseñanzas para mi desarrollo profesional.

A la Licenciada Enar Núñez, quien ha sido mi mentora desde que inicié mi carrera profesional, muchas gracias por su apoyo, su confianza y sus consejos. Ha sido un placer trabajar con usted.

A mis familiares y amigos que siempre estuvieron presentes demostrándome su apoyo y cariño.

Y a mis padres, hermanos, a mi abuela y Gastón, gracias por su apoyo y compañía durante todos estos años. Ustedes saben lo importante que es para mí concluir esta etapa de formación académica. Los amo.

CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	11
Planteamiento del Problema	11
Objetivos.....	13
Objetivo general.....	13
Objetivos específicos	13
Proyecciones	14
Limitaciones	14
Justificación	15
Antecedentes.....	17
Antecedentes internacionales.....	17
Antecedentes nacionales	19
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	21
Relajantes Musculares	21
Antiinflamatorios no esteroideos	31
Sistema de salud de Costa Rica	33
Uso de los medicamentos en Costa Rica	34
Industria farmacéutica en Costa Rica	35
Investigación clínica en Costa Rica.....	39
Laboratorio Raven	41
Regulación sanitaria en Costa Rica	42
Buenas prácticas de manufactura.....	44
Desarrollo de medicamentos.....	44
Características del principio activo y elección de la forma farmacéutica.....	45

Suspensiones.....	46
Movimiento browniano	46
Fuerzas gravitacionales.....	47
Desempeño de excipientes.....	48
Solvente o diluyente	49
Modificadores de pH	49
Agentes humectantes y/o solubilizantes (Tensioactivos)	49
Conservante antimicrobiano	49
Agentes quelantes y/o complejantes	50
Antioxidantes	50
Viscosantes	50
Modificadores de sabor y aroma.....	51
Operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de líquidos	51
Mezclado.....	51
Filtrado.....	51
Molienda	52
Envasado.....	52
Pruebas de preformulación	52
Caracterización del principio activo	53
Estabilidad forzada del principio activo	53
Compatibilidad de Principio activo-excipientes	54
Formulación del producto farmacéutico.....	54
Material de empaque.....	54
Control de calidad de medicamentos	58
Identificación	58

Valoración.....	59
Impurezas.....	59
Propiedades fisicoquímicas	59
Tamaño de partícula	59
Uniformidad de unidades de dosificación	59
Límites microbiológicos	60
Contenido de Conservante antimicrobiano.....	60
Volumen de entrega.....	60
Determinación de alcohol.....	60
Desarrollo y validación de métodos de análisis.....	61
Exactitud.....	64
Comparación con un método oficial, validado o estandarizado.	64
Adición estándar.	64
Comparación de las curvas de regresión lineal de estándares con curvas de regresión lineal de placebos enriquecidos (métodos de curvas de respuesta relativa). 66	
Comparación de los resultados obtenidos de un estándar o material de referencia certificado.	66
Precisión	66
Especificidad.....	67
Comparación del comportamiento de la matriz o impurezas con respecto al comportamiento del estándar.....	67
Comparación del comportamiento de muestra con respecto al comportamiento del estándar.	67
Comparación del comportamiento de muestra enriquecida con matriz con respecto al comportamiento de estándar enriquecido con matriz.....	68

Comparación del comportamiento de muestras enriquecidas con analito con respecto al comportamiento de estándar enriquecido con analito.	68
Procedimientos adicionales para verificar la especificidad.	68
Adición estándar de impurezas a la muestra.	68
Comparación de métodos.	69
Límite de detección.	69
Métodos no instrumentales.	70
Métodos instrumentales.	70
Límite de cuantificación	72
Métodos no instrumentales.	72
Métodos instrumentales.	72
Linealidad e intervalo	73
Linealidad e intervalo del sistema.	74
Linealidad e intervalo del método.	74
Robustez	75
Cromatografía Líquida de Alta Resolución	76
Estudios de estabilidad	78
Estudios acelerados de estabilidad.	82
Estudios de estabilidad a largo plazo.	84
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	85
Enfoque de investigación.	85
Diseño de investigación	85
Exploratorio.	86
Explicativo.	86
Procedimientos y recursos.	90

Instrumentos	91
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	92
Preformulación de la suspensión	93
Formulación de la suspensión.....	102
Desarrollo del método de análisis.....	107
Validación del método de análisis	116
Validación del método de análisis de identificación	116
Validación del método de análisis de valoración y uniformidad de unidades de dosificación.....	119
Linealidad e intervalo.	119
Precisión y Exactitud.	123
Estudio de estabilidad	126
Informe de estabilidad	133
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	135
Conclusiones.....	135
Recomendaciones	136
REFERENCIAS	137

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sitios de acción de fármacos para el manejo del dolor.....	25
Figura 2. Escala visual analógica del dolor	26
Figura 3. Escala numérica de intensidad del dolor	26
Figura 4. Escala analógica del dolor	27
Figura 5. Estructuras involucradas en el reflejo de estiramiento y arco reflejo inhibitorio.....	29
Figura 6. Sitios de acción de algunos relajantes musculares en la médula espinal.....	30
Figura 7. Clasificación de los AINE por similitud química (A), selectividad (B) y vida media en plasma (C).....	32
Figura 8. Descripción de la cadena de valor de medicamentos al 2017	36
Figura 9. Uso de polímeros para formar puentes para promover la floculación de partículas	48
Figura 10. Bolsas de aluminio preformadas P600 utilizadas para el desarrollo del producto	55
Figura 11. Estructura de material para sobres laminados	56
Figura 12. Producto terminado en <i>sachet</i>	57
Figura 13. Vista general del Cromatógrafo líquido utilizado en el desarrollo del proyecto.....	76
Figura 14. Cromatografía líquida de alta resolución	77
Figura 15. Cromatogramas obtenidos al disminuir el pH de una solución acuosa que contiene Compuesto A y Compuesto R.....	94
Figura 16. Cromatogramas obtenidos en el desafío molecular para la solución de referencia.....	97
Figura 17. Cromatogramas obtenidos en el desafío molecular para la solución expuesta a hidrólisis alcalina	98
Figura 18. Cromatogramas obtenidos en el desafío molecular para la solución expuesta a hidrólisis ácida	99
Figura 19. Cromatogramas obtenidos en el desafío molecular para la solución expuesta a oxidación.....	100
Figura 20. Cromatogramas obtenidos para la solución expuesta a radiación UV	101
Figura 21. Cromatogramas del método de sustancias relacionadas del producto terminado	102
Figura 22. Cromatograma de aptitud del sistema	111
Figura 23. Especificidad del método de identificación.....	117
Figura 24. Curvas de calibración para evaluar la linealidad del compuesto A.....	119
Figura 25. Curvas de calibración para evaluar la linealidad del compuesto R	120
Figura 26. Resultados obtenidos al evaluar la exactitud del método del Compuesto A.....	125

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros de desempeño de los procedimientos microbiológicos.....	62
Tabla 2. Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos físico-químicos.....	62
Tabla 3. Criterio de aceptación de exactitud.....	64
Tabla 4. Intervalos a los cuales deben validarse los métodos de análisis	73
Tabla 5. Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación.....	82
Tabla 6. Frecuencia de análisis para estudios de estabilidad a largo plazo.....	84
Tabla 7. Excipientes utilizados en las formulaciones de prueba propuestas.....	103
Tabla 8. Resultados obtenidos en las pruebas de preformulación realizadas en condiciones superaceleradas	106
Tabla 9. Gradiente del método de análisis de valoración, identificación y uniformidad de unidades de dosificación	110
Tabla 10. Criterios para microorganismos aprobados.....	115
Tabla 11. Resultados obtenidos en la evaluación de la linealidad e intervalo del método de Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación del Compuesto A.....	121
Tabla 12. Resultados obtenidos en la evaluación de la linealidad e intervalo del método de Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación del Compuesto R	122
Tabla 13. Resultados obtenidos en la evaluación de la exactitud del método de Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación del Compuesto A.....	124
Tabla 14. Resultados obtenidos en la evaluación de la exactitud del método de Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación del Compuesto R.....	124
Tabla 15. Resultados analíticos del lote LP-2020-004.....	126
Tabla 16. Resultados analíticos del lote LP-2020-005.....	129
Tabla 17. Resultados analíticos del lote LP-2020-006.....	131

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La prevalencia del dolor musculoesquelético (DME) está relacionada directamente, según Cubero (2017), con las exigencias físicas del trabajo. Actualmente, el DME es considerado un problema de salud, que se ha identificado como una causa importante de discapacidad e incapacidad, y se atribuye a factores ergonómicos, como realizar movimientos repetidos, adoptar posiciones incómodas, entre otros, que pueden disminuirse implementando medidas de prevención en el lugar de trabajo.

Rojas (2016), por otro lado, en su investigación, atribuye la incidencia de este padecimiento tan común entre los trabajadores, a factores psicosociales específicos de las actividades laborales que desempeñan. Según el autor, las exigencias psicológicas y sociales, que se viven en el ámbito laboral, contribuyen al aumento de problemas de salud, como lo son los DME; de esta manera se plantea que el estrés laboral se correlaciona positiva y significativamente con los casos de DME.

Según datos de la I Encuesta Centroamericana de Condiciones de Trabajo y Salud, un 53% de los trabajadores de Centroamérica presentan DME, independientemente del sector de actividad y la cobertura de la seguridad social que presenten. En Costa Rica, las mayores prevalencias de este tipo de dolor se dan principalmente en mujeres, en específico en la zona cervical-dorsal y en miembros superiores, siendo más frecuente en trabajadores que llevan a cabo tareas manuales. (Cubero, 2017).

El dolor musculoesquelético, según Sifuentes y Morell (2017), puede clasificarse en dolor neuropático, muscular, inflamatorio y mecánico/compresivo, en relación con el mecanismo por el cual se manifiesta. La determinación de este o estos mecanismos, ya que puede haber más de uno, resulta de suma importancia para lograr un diagnóstico certero y para la toma de decisiones terapéuticas.

Cabe destacar que el dolor muscular tiene la característica de que tiende a la cronicidad y que su tratamiento es complejo, por la coexistencia de factores biológicos, psicológicos y sociales, lo que resulta muchas veces en la utilización de terapias farmacológicas simples o combinadas, hasta lograr el fin terapéutico; es decir, disminuir o

eliminar el dolor o el espasmo muscular como tal, por lo que es necesario que el especialista tenga un amplio conocimiento en el tema, para que pueda llevar a cabo un buen manejo del dolor musculoesquelético. (Espinoza, Repetto, Cabieses, Vargas y Zitko, 2017).

Para Bazaldúa, Rivera y Treviño (2019), la incidencia de este tipo de dolencias musculares va en aumento, y la necesidad de priorizarlos desde el punto de vista de la salud pública también; por lo que, a partir de esta necesidad y en la búsqueda de un medicamento eficaz para mejorar esta sintomatología que muchos sufren constantemente, la industria farmacéutica ha creado diversos productos con este fin terapéutico, en diferentes presentaciones y combinaciones. Se espera que el uso de estos medicamentos permita reducir la cantidad de discapacidades a causa de este dolor crónico, mejore la calidad de vida de los pacientes, y permita una reducción importante en los costos que esto significa para el sistema de salud. (Espinoza *et al.*, 2017).

Es por esto que Laboratorio RAVEN S.A., en su afán por satisfacer esta necesidad del mercado y mejorar la calidad de vida de la población costarricense, pretende crear un medicamento que pueda aportar una opción de tratamiento para este problema de salud tan frecuente, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo diseñar y formular un producto farmacéutico con propiedad relajante muscular y antiinflamatorio, que sea estable química y físicamente a través del tiempo, y que responda a las necesidades de los pacientes y a los intereses de Laboratorio RAVEN S.A.?

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar una suspensión oral con efecto antiinflamatorio y relajante muscular, que responda a las necesidades tanto de los pacientes como de Laboratorio Raven S.A., en el periodo de diciembre del 2019 a junio del 2020.

Objetivos específicos

Formular un producto farmacéutico con efecto antiinflamatorio y relajante muscular, que cumpla con lo solicitado por el Comité de Productos Nuevos de la empresa, y con lo establecido por el Ministerio de Salud de Costa Rica

Elaborar un método de análisis para la fórmula farmacéutica desarrollada, con el fin de que incluya las pruebas de verificación de la calidad y de estabilidad que solicita el Reglamento Técnico Centroamericano.

Validar el método de análisis desarrollado para cumplir con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos y la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Ministerio de Salud de Costa Rica.

Comprobar la estabilidad fisicoquímica de tres lotes piloto del producto farmacéutico desarrollado mediante el estudio de estabilidad en condiciones superaceleradas de almacenamiento durante tres meses.

Examinar los datos del informe de estabilidad, con el fin de cumplir con lo requerido por el departamento de Asuntos Regulatorios, para llevar a cabo la solicitud de registro sanitario del producto ante el Ministerio de Salud de Costa Rica.

Proyecciones

- Se desea desarrollar un producto farmacéutico en suspensión oral que posea un efecto antiinflamatorio y relajante muscular, con un elemento diferenciador a nivel de mercado, que sea seguro y eficaz para los pacientes.
- Se creará un método de análisis, con el cual se pueda verificar la calidad del producto farmacéutico desarrollado, que cumpla con establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano.
- Se quiere garantizar que el método de análisis químico desarrollado proporciona resultados confiables.
- Se desea comprobar la estabilidad fisicoquímica del producto formulado en su empaque primario, mediante el estudio de estabilidad en condiciones extremas de temperatura y humedad.
- Se pretende realizar un análisis de los datos obtenidos en el estudio de estabilidad.

Limitaciones

- El tiempo que se requiere para realizar pruebas de preformulación necesarias debe ser de al menos un mes, por lo que solo se realizaron tres formulaciones de prueba antes de fabricar los lotes piloto requeridos para el estudio de estabilidad.

Justificación

Los dolorosos trastornos musculoesqueléticos, conocidos popularmente como contracturas musculares. Aparecen comúnmente a nivel cervical, dorsal y lumbar, son padecimientos que afectan con frecuencia la calidad de vida de las personas, por lo general, a trabajadores que se encuentran constantemente expuestos a altas cargas de estrés físico y mental. Datos obtenidos, en estudios epidemiológicos, revelan que entre el 60% y el 80% de las personas que viven en países industrializados han experimentado dolor agudo de espalda baja en algún momento de su vida. (Guayasamín, Pacheco, Moreno, Ballesteros, Vacas, Mantilla y García, 2015).

Este trastorno músculoesquelético se presenta, a nivel mundial, como la causa más común de incapacidad laboral y, por consiguiente, implica importantes pérdidas económicas para el país. Se ha calculado que el costo económico del dolor de espalda, en países considerados como desarrollados, ronda el 1.7% del PIB. En Estados Unidos de América, se habla de 20-50 billones de dólares anuales en gastos relacionados con esta patología; estos incluyen la pérdida de productividad laboral, la disminución de ingresos de trabajo, los gastos médicos, la rehabilitación, las intervenciones quirúrgicas y los costos del fuerte dolor que limita la funcionalidad diaria. (Hernández y Zamora, 2017)

Al considerar la fisiopatología de este padecimiento, la utilización de terapias no farmacológicas puede ayudar, significativamente, a mejorar la sintomatología en la mayoría de los casos. Sin embargo, el uso de terapias farmacológicas, en monoterapia o terapia múltiple, con relajantes musculares, antiinflamatorios y analgésicos, es la opción más recomendada. En un estudio realizado por Zea (2019), se encontró que el 100% de la población estudiada se automedicaba con los AINE para tratar padecimientos como malestar general, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor articular, migraña y dolor de espalda.

Estadísticas recientes muestran que los AINE son el sexto grupo de medicamentos más vendido en el mundo, y constituyen el cuarto grupo farmacéutico de mayor gasto público en Costa Rica (Cervantes, 2015). Actualmente, son medicamentos de fácil acceso para la población, que, con una adecuada dispensación farmacéutica, son muy eficaces para el tratamiento del dolor, principalmente cuando se administran en combinación, que cabe

destacar, existe un predominio del uso de medicamentos combinados frente a la monoterapia. (Rivera y Castro, 2019).

Según Sánchez, Gutiérrez, Calderón & Durán (2019), en el informe del IMS para el 2018, cerca del 30% de los principales medicamentos que se comercializan a nivel privado en el país corresponde a analgésicos, AINEs y ansiolíticos; además, el gasto total en medicamentos para ese año superó los 190.000 millones de colones. Por otro lado, el reporte de reacciones adversas causadas por AINEs corresponde a un 3%, por lo que se deduce que es un producto bien tolerado por los pacientes. (Fallas, 2019).

Por lo general, los médicos prescriben una combinación de AINE y relajante muscular como base de la terapia cuando hay contractura o espasmo muscular estriado, con el objetivo de aliviar el dolor y la inflamación. Esta combinación acelera la recuperación del paciente, de modo que este se pueda integrar de nuevo a las actividades cotidianas rápidamente. Además, los mecanismos de acción de ambas drogas son diferentes, lo que puede resultar en una sinergia miorrelajante–analgésica–antiinflamatoria. (Guayasamín *et al.*, 2015).

El desarrollo de formas farmacéuticas es una de las áreas más interesantes en el campo farmacéutico actualmente. Las suspensiones orales han tomado especial interés, y sus diferentes formas de dosificación; en una suspensión oral, se tiene fármaco libre que permite tener ciertas ventajas para el paciente, entre las cuales se puede mencionar la gran reproducibilidad en la dosis, la facilidad de uso, la extensa área de contacto efectiva de las partículas suspendidas por su tamaño tan pequeño, el tiempo de contacto prolongado, lo que favorece a la biodisponibilidad del fármaco para su disolución y, por consiguiente, a la absorción, así como a la aceptabilidad y adherencia por parte del paciente. (Casalengua, 2017).

Antecedentes

Antecedentes internacionales

Zenecorta (2016), en su investigación llamada *Actualización de la evidencia en el tratamiento de dolor cervical agudo*, realizó una revisión de las guías clínicas del tratamiento del dolor cervical agudo inespecífico, buscando grados de recomendación y eficacia de los diferentes medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor, como el paracetamol, los AINE, los opiáceos, los relajantes musculares, entre otros, y clasificarlos según el nivel de evidencia encontrado.

A partir de la información obtenida, Zenecorta estableció que los AINE son una opción viable en el tratamiento de este padecimiento, si el tratamiento analgésico con paracetamol no es efectivo. En cuanto al resto de medicamentos, como los opiáceos, relajantes musculares, antidepresivos o ansiolíticos, no se utilizan como primera línea de tratamiento; sin embargo, se utilizan como complemento en la terapia cuando las otras opciones han sido ineficaces.

Los autores López, Carbajal y López (2016), en su publicación *Indicación farmacéutica para el dolor lumbar en pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria*, realizaron una revisión sistemática de Guías de Práctica Clínica (GPC) y otras fuentes bibliográficas acerca del abordaje del dolor lumbar, para elaborar recomendaciones sobre la indicación farmacéutica que debe darse a pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial, ya que es una consulta muy frecuente en la farmacia.

Los investigadores concluyeron que, en el manejo del dolor lumbar inespecífico, se pueden utilizar AINEs cuando el efecto analgésico del paracetamol no sea suficiente o sea inefectivo, como ya se mencionó anteriormente, y encontraron que ambos fármacos interaccionan con algunos tratamientos crónicos utilizados en estas patologías, por lo que deben ser usados con precaución y de forma aislada.

En un estudio realizado por Patel, Bairy, Bhat, Shetty, Shalini y Esha (2015), llamado *Eficacia de los Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), relajantes musculares y medicamentos neurotrópicos en pacientes con dolor lumbar*, los investigadores evaluaron la eficacia de diferentes familias de medicamentos en la terapia del dolor lumbar, por medio de un estudio observacional, en un total de 300 pacientes

durante 12 meses. Dentro de los resultados obtenidos, se obtuvo un predominio en el sexo masculino con una edad aproximada de 40 años, donde la reducción porcentual del dolor fue de aproximadamente el 50%.

Los autores del estudio concluyeron que las combinaciones de medicamentos, que incluyen el relajante muscular, son más eficaces para el tratamiento del dolor lumbar, en comparación con otras combinaciones que fueron estudiadas según una encuesta realizada por ellos; no obstante, recomiendan realizar estudios complementarios, para evaluar los efectos que pueda presentar esta combinación a largo plazo, si se utiliza como terapia farmacológica en una enfermedad crónica.

De Bartuell, Domingo y Rodríguez (2018), en su artículo llamado *Terapéutica conservadora y tratamiento farmacológico*, por medio de una revisión bibliográfica, buscan el tratamiento más idóneo para los pacientes con lumbalgia, con el objetivo de quitar el dolor o hacerlo más llevadero. Se dice que la lumbalgia aguda tiene un cuadro muy característico, con dolor que aumenta al esfuerzo y se alivia en reposo, en el cual puede existir contractura muscular. Se establece que el tratamiento debe consistir en dispositivos, como faja dorsolumbar flexible al realizar esfuerzo y tratamiento farmacológico con AINE, relajantes musculares y analgésicos, pudiendo añadir antidepresivos duales, por su efecto sobre el ánimo y por su efecto analgésico.

En el estudio realizado por Bautista (2017), llamado *Comparación farmacocinética y determinación analítica de relajantes musculares utilizados como tratamiento en dolores crónicos de espalda lumbar*, se llevó a cabo un análisis comparativo de la farmacocinética de los relajantes musculares más comúnmente utilizados para el tratamiento crónico del dolor lumbar.

Se encontró que los relajantes musculares más utilizados son ciclobenzaprina y tiocolchicósido. El tiocolchicósido, gracias a su farmacocinética, actúa de manera más rápida en los pacientes, y presenta menores efectos secundarios y posibles interacciones, comparado con la ciclobenzaprina; por lo tanto, el autor concluye que este es el relajante muscular más recomendable para el tratamiento de dolor lumbar crónico por espasmo muscular.

Antecedentes nacionales

Aguilar, Rodríguez, Cruz y Barboza (2013), en su artículo *Manejo inicial del paciente con lumbalgia*, explican el manejo inicial de un paciente con lumbalgia por medio de una revisión sistemática de artículos científicos, guías clínicas y otros. Entre los resultados obtenidos, el acetaminofén y los AINE, relajantes musculares, antidepresivos, antiepilépticos y opioides son los medicamentos más usados para tratar las lumbalgias. El autor concluye, de esta manera, que, de todos estos medicamentos, el acetaminofén y los AINE se recomiendan como de primera línea. Con respecto a los relajantes musculares, la evidencia menciona que se deben usar, por ciclos cortos, los de tipo antiespasmódicos.

En Costa Rica, Solano (2017), en su investigación *Efectos cardiotóxicos, nefrotóxicos y hepatotóxicos relacionados al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*, realizó una revisión de los principales efectos adversos causados por el uso de AINEs en los sistemas cardiovascular, renal y hepático. Señaló los principales factores de riesgo que presentan los pacientes que consumen estos medicamentos, y los diferentes mecanismos implicados en la aparición de dichas complicaciones.

Como conclusión del estudio, menciona que siempre va a existir riesgo cardiovascular cuando se consumen AINEs, que el diclofenaco presenta mayor riesgo cardiovascular, y es el más hepatotóxico de los AINEs, al igual que la nimesulida; también refiere que el naproxeno y el ibuprofeno a dosis bajas son los más seguros, y que la indometacina y el ketorolaco están relacionados a mayor riesgo de nefrotoxicidad, seguidos por el diclofenaco, el sulindaco y, por último, el naproxeno.

Alfaro, Monge, Jerez, Campos y Pérez (2019), en su publicación *Características de la población universitaria que recurre a la automedicación en Costa Rica*, por medio de encuestas realizadas a 280 estudiantes universitarios en el país, determinó las características de la población estudiantil asociada con la automedicación, en el contexto de una universidad en Costa Rica, en el 2017.

Se obtuvo, como resultado, una prevalencia de automedicación del 56,68%, en personas con un promedio de 21,8 años de edad; principalmente estudiantes de Ciencias de la Salud, mujeres, y la categoría de fármacos que más consumían eran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (64%). Los autores concluyen que no hay comportamientos muy

diferentes en esta práctica antes y después de matricularse en la universidad; sin embargo, la educación es necesaria para que puedan asumir formas seguras y adecuadas de automedicación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Relajantes Musculares

Las contracturas musculares son un padecimiento frecuente, que ocurre generalmente por realizar grandes cantidades de actividad física, movimientos repetidos, aplicar fuerzas o por mantener malas posturas durante largos periodos de tiempo. Normalmente, afectan a la espalda, cuello, hombros y extremidades superiores, y el síntoma más común es el dolor, asociado a inflamación, pérdida de fuerza y dificultad o imposibilidad para realizar algunos movimientos. (Gómez y Cheong, 2017).

A nivel del músculo esquelético, se genera un potencial de acción que recorre la fibra nerviosa motora; esto causa que haya una entrada de calcio y una liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica; los receptores nicotínicos de la placa motora se activan y provocan la apertura de los canales de sodio y potasio, causando una despolarización de la membrana de la placa terminal y, por ende, la contracción muscular. Esta inicia mediante acoplamiento excitación-contracción y finaliza cuando la acetilcolina se libera y es destruida por la enzima acetilcolinesterasa. La relajación o parálisis del músculo ocurre cuando se interrumpe esta función en varios sitios a lo largo del SNC, y esto puede ocasionar dolor. (Katzung, Kruidering-Hall y Trevor, 2019).

El dolor se define como una experiencia displacentera asociada a un daño tisular real o potencial, con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales. Este se considera siempre subjetivo, y cada individuo aprende la aplicación del término a través de experiencias relacionadas con lesión en etapas tempranas de la vida. Hay cierto tipo de experiencias relacionadas con el dolor, pero que no resultan displacenteras, como la sensación de hormigueo, que no deben ser consideradas dolorosas. Otras sensaciones anormales displacenteras, como las disestesias, se pueden considerar como dolorosas, aunque no tengan las cualidades sensoriales usuales del dolor. La alodina o hiperalgesia se presentan en personas que reportan dolor en ausencia de daño tisular o alguna causa patológica, usualmente relacionado con causas psicológicas. (Williams y Craig, 2016).

Este se puede clasificar según sus propiedades en tres dominios: según su etiología, según su localización anatómica y según su duración. La primera clasificación se basa en la etiología del dolor. El dolor nociceptivo es causado por el estímulo de daño tisular directo,

y el dolor inflamatorio es causado por la liberación de marcadores inflamatorios, producida por la lesión. El dolor neuropático es producido por daño directo a los nervios, por lo que la percepción de los estímulos periféricos está alterada. Este último suele describirse como un dolor de características quemantes. (Abdel-Aziz y Admas, 2017).

El segundo dominio de clasificación hace referencia a la localización anatómica del dolor. En esta categoría, el dolor se describe como somático o visceral. El dolor somático se refiere a una sensación bien localizada relacionada con piel, músculo y hueso; mientras que el dolor visceral es mal localizado y usualmente responde a la distensión de órganos internos como el colon o el intestino delgado, o a compresión o inflamación, como en el cáncer de páncreas o pancreatitis. (Abdel-Aziz *et al.*, 2017).

La tercera clasificación se da con base en la duración del dolor, y este puede ser agudo o crónico. El dolor se considera agudo cuando resuelve dentro del periodo esperado de curación y es autolimitado. Por otra parte, el dolor crónico persiste posterior al periodo esperado de curación, y se define por un cuadro doloroso, con una duración mayor a 3-6 meses, aunque esta puede variar según el inicio del estímulo nociceptivo. (Papadakis y McPhee, 2020).

La sensación del dolor es el resultado de la transmisión de un estímulo nocivo desde los receptores periféricos, hasta la médula espinal y otras áreas del sistema nervioso central, que se interpreta como una sensación física de dolor, y se asocia a una respuesta emocional negativa, y genera memoria. En el procesamiento del dolor, el primer paso consiste en la conversión de los estímulos periféricos de las fibras nociceptivas en potenciales de acción, cuando son de suficiente intensidad para superar el umbral. (Khalid y Tubbs, 2017).

Los estímulos de las fibras aferentes pueden ser mecánicos o químicos. Los mecanorreceptores principales, incluyen TRPV₄ y canales iónicos de sodio epiteliales y degenerina (ENaC/DEG); mientras que los estímulos químicos endógenos son principalmente protones y ATP. El estímulo de acidez es censado por los canales iónicos sensibles a ácido ASIC1 y ASIC3; el receptor de temperatura y capsaicina TRPV₁ también puede estimularse en condiciones de alta acidez. El estímulo de ATP es censado por receptores P2X₂ y P2X₃, los cuales pueden ser antagonizados farmacológicamente para

reducir la hiperalgesia mecánica inducida por inflamación. (Wang, Lopate y Pestronk, 2016).

Hay otras sustancias endógenas que no activan fibras aferentes del dolor en condiciones normales, pero sí modulan la transmisión nerviosa a niveles suprafisiológicos, produciendo sensibilización de las fibras nociceptivas periféricas aferentes. Esta sensibilización se da mediante la disminución del umbral de los potenciales de acción, lo que produce un aumento en la frecuencia de estos en los axones activos normalmente, y activación de nuevos potenciales en axones pequeños normalmente silentes. (Wang *et al.*, 2016).

Entre las sustancias endógenas que participan en esta regulación se encuentran: neurotransmisores (serotonina, histamina, glutamato, óxido nítrico, adrenalina), neuropéptidos (sustancia P, neurokinina 1, factor de crecimiento nervioso, péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y mediadores inflamatorios (prostaglandinas, citoquinas). (Wang *et al.*, 2016).

Los axones nociceptivos que transmiten los estímulos dolorosos hacia el sistema nervioso central tienen terminaciones nerviosas libres, sin estructuras corpusculares. Las terminaciones nerviosas tienen apariencia de collar de cuentas con varicosidades y estrecheces axonales, y la mayoría están cubiertas por una sola capa de células de Schwann. Estas varicosidades contienen una gran cantidad de gránulos con glutamato, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo y somostatina que se pueden liberar al intersticio y reclutar nociceptores musculares cercanos (Wang *et al.*, 2016).

Una sola fibra nerviosa tiene varias ramificaciones y cubre un área extensa de tejido, y las terminaciones nerviosas tienen una estrecha relación anatómica con el perimisio, la capa adventicia de las arteriolas, vénulas y vasos linfáticos, pero no están en contacto con las fibras musculares. Esta fibra nerviosa, con todos sus receptores correspondientes, se conoce como una unidad sensorial, y el área de la cual colecta información como campo receptivo. (Wang *et al.*, 2016).

La neurona de primer orden es pseudounipolar, en la que un solo proceso se separa para formar los axones central y periférico. El cuerpo de esta neurona se encuentra en el

ganglio dorsal de la médula espinal; el axón central hace sinapsis en el sistema nervioso central, y el periférico se divide en varios tipos de fibras. El primer grupo está formado por fibras A α , A β y A γ para tacto y propiocepción, el segundo grupo por A δ involucradas en la percepción del dolor, y el tercer grupo, formado por las fibras C, que son las más involucradas en la percepción del dolor. (Khalid y Tubbs, 2017).

La neurona del ganglio dorsal hace sinapsis con la neurona somatosensorial de segundo orden, que se encuentra en el asta dorsal de la médula espinal, en las láminas de Rexed I y II. En esta sinapsis se pueden activar neuronas nociceptivas de la médula espinal que liberan glutamato, lo que activa aún más neuronas y vuelve a los receptores NMDA más sensibles a glutamato, en un proceso llamado sensibilización central. (Khalid *et al.*, 2017).

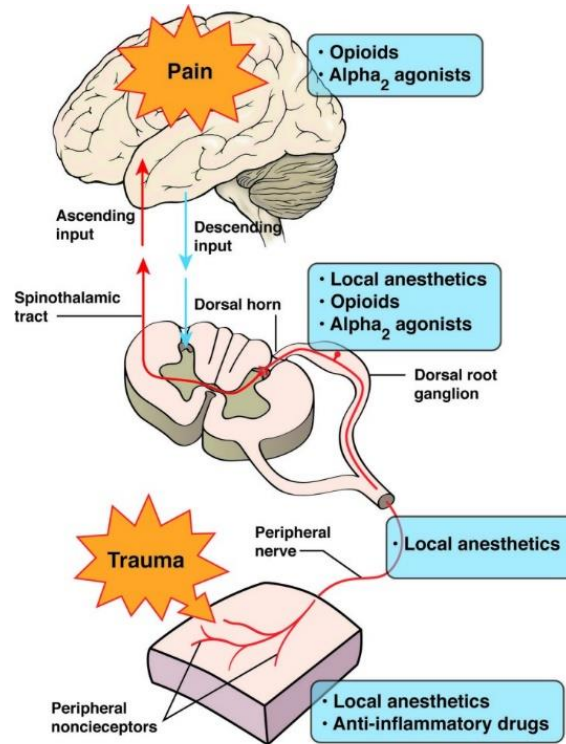
Los axones correspondientes a las láminas de Rexed I y II son los que responden a estímulos nocivos principalmente, junto con los de la lámina V que reciben información dolorosa de órganos viscerales. Los tractos ascendentes se distribuyen en cordones; la información sensorial de tacto, presión, vibración y propiocepción ascienden por la columna dorsal y forman los tractos de cuneatus y gracilis; los axones con información de dolor y temperatura ascienden por el tracto espinotalámico lateral. Además, el tracto espinotalámico anterior transmite más información de dolor, temperatura y tacto. (Khalid *et al.*, 2017).

Los axones del tracto espinotalámico lateral forman la principal vía del dolor, y estos cruzan la línea media un par de niveles medulares superior al correspondiente al nervio periférico. Ascienden por el lemnisco espinal hasta llegar al núcleo del tálamo, donde hacen sinapsis. Las células del tálamo después proyectan axones hacia la corteza somatosensorial del giro postcentral, a la ínsula y a otras áreas corticales donde se procesa e interpreta la información del dolor. (Khalid *et al.*, 2017).

La experiencia del dolor puede ser modificada farmacológicamente en los diferentes niveles de la vía ascendente, ya sea de manera periférica o central. La escogencia del fármaco se debe hacer pensando en la posible etiología de este, sin importar si es un cuadro agudo o crónico. En caso de daño tisular, los AINE o medicamentos que disminuyan la

inflación son los de elección, y bloqueadores de canales de sodio, como lidocaína o carbamazepina, bloquean la sensación de dolor. (Khalid *et al.*, 2017).

Figura 1. Sitios de acción de fármacos para el manejo del dolor



Nota: Khalid *et al.* (2017).

Para Guayasamín, Pacheco, Moreno, Ballesteros, Vacas, Mantilla y García (2015), el dolor, usualmente de tipo nociceptivo, de origen periférico, leve o tan severo que el paciente puede quedar casi inmovilizado, es el síntoma más frecuente de una contractura muscular estriada. Este se manifiesta en ciertas posiciones corporales, y principalmente si se ejerce presión sobre el músculo contracturado, el cual se muestra endurecido al tacto, e incluso a simple vista.

Las escalas de dolor son de gran utilidad clínica, para lograr una valoración inicial y seguimiento de pacientes con patologías agudas y crónicas. Su principal propósito es la cuantificación de la severidad del dolor, guiar la selección y administración del agente analgésico, y revalorar la respuesta del dolor, para determinar la necesidad de dosis repetidas o analgésicos alternativos. Cada uno de estos instrumentos tiene ventajas y

desventajas, y se debe considerar el grupo etario, escolaridad, y capacidad de respuesta verbal del paciente para su escogencia. (Ducharme, 2020).

La escala visual analógica del dolor (VAS) es la más utilizada para la valoración del dolor. El proveedor le solicita al paciente que marque el punto correspondiente a la severidad del dolor que siente en una línea con dos extremos. La VAS es un instrumento fácil de utilizar que no necesita de dispositivos sofisticados para su aplicación, y puede ser utilizada en niños y adultos. No se recomienda su uso en situaciones de emergencia, por la necesidad de realizar las marcas en la escala, lo que requiere de condiciones apropiadas para la visualización. (Karcioglu, Topacoglu, Dikme y Dikme, 2018).

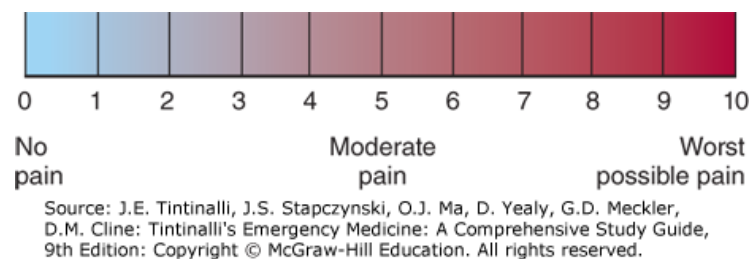
Figura 2. Escala visual analógica del dolor



Nota: Ducharme (2020).

La escala numérica de intensidad del dolor (NRS) es una escala simple de 11 puntos, ampliamente utilizada en gran variedad de pacientes. La información obtenida con la NRS es fácilmente documentada, interpretable, y cumple con los requisitos regulatorios para la valoración y manejo del dolor. La evidencia demuestra que los pacientes prefieren cuantificar el dolor antes de recibir la analgesia. Es de utilidad en situaciones de emergencia, ya que se puede aplicar de manera verbal o escrita, además de ser de fácil comprensión. (Karcioglu, Topacoglu, Dikme y Dikme, 2018).

Figura 3. Escala numérica de intensidad del dolor



Nota: Ducharme (2020).

Para evaluar a los pacientes que forman parte de las poblaciones especiales, se utilizan escalas de dolor un poco diferentes, principalmente por los impedimentos visuales, auditivos, motores y cognitivos que pueden presentar, y que generan dificultades a la hora de evaluar de manera efectiva el dolor. Es común que les corresponda, a los cuidadores, juzgar acciones de dolor o angustia de tipo no verbal que muestran los pacientes, por lo que resulta más adecuado utilizar escalas analógicas en este tipo de pacientes no comunicantes. Cuando hay pacientes con trauma, intoxicación aguda, dificultades de lenguaje o diferencias interculturales, muchas veces la comunicación, ya sea de ellos o del médico, resulta un poco efectiva, por lo que la escala analógica visual es la herramienta de evaluación del dolor preferida en estas circunstancias, pues es la que resulta menos afectada. (Ducharme, 2020).

Figura 4. Escala analógica del dolor



Nota: Karcioğlu, Topacoglu, Dikme y Dikme (2018).

Farmacológicamente, las contracturas musculares pueden tratarse bloqueando la acción de los agonistas fisiológicos de la acetilcolina, impidiendo el acceso del transmisor al receptor, evitando la despolarización. También puede lograrse mediante un exceso de agonista despolarizante, como la acetilcolina, produciendo un bloqueo despolarizante cuando se alcanzan altas concentraciones en la hendidura sináptica. (Kruidering-Hall y Campbell, 2017).

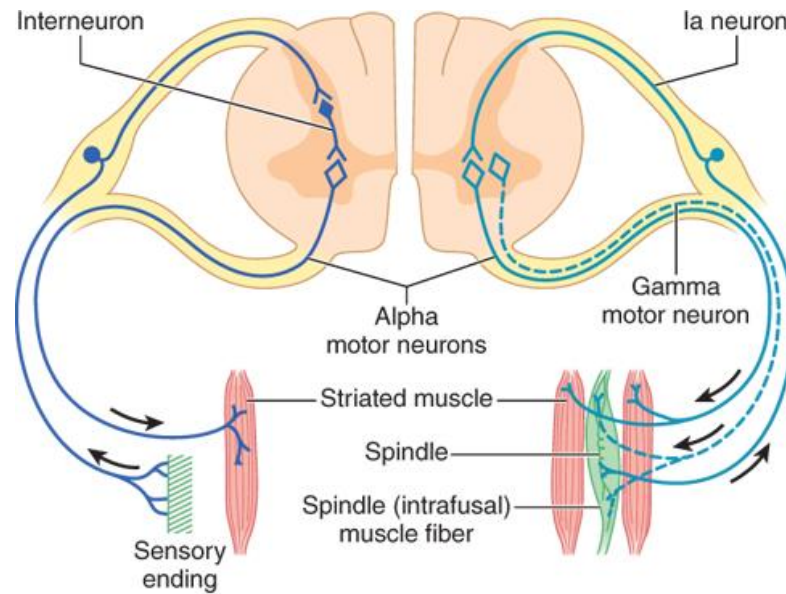
Generalmente, se utilizan tanto tratamientos no farmacológicos como farmacológicos para controlar los síntomas, dependiendo de su intensidad (Guayasamín *et al.*, 2015). Los relajantes musculares son considerados los fármacos de elección, específicamente los que actúan a nivel del sistema nervioso central, los cuales son

asociados, con frecuencia, a otros fármacos como antiinflamatorios, analgésicos o vitaminas neurótropas, en el sentido de potencializar el efecto terapéutico y garantizar un pronto y eficaz alivio de la sintomatología. (Gómez *et al.*, 2017).

Son fármacos cuya administración provoca la relajación del músculo cuando este se encuentra fuertemente contraído y hay presencia de dolor (Bautista, 2017). Se dividen en 2 grupos, los bloqueantes neuromusculares y los espasmolíticos y antiespasmódicos. Los bloqueantes neuromusculares actúan en la unión entre el músculo esquelético y el sistema nervioso, se utilizan, por lo general, para producir parálisis muscular y facilitar la cirugía o la ventilación asistida. (Katzung, Kruidering-Hall y Trevor, 2019). Los espasmolíticos y antiespasmódicos, se utilizan para tratar espasmos por afecciones musculoesqueléticas periféricas (antiespasmódicos), y espasticidad por lesiones de la motoneurona superior (espasmolíticos). (Kruidering-Hall y Campbell, 2017).

La espasticidad es una contracción involuntaria del músculo esquelético, que causa rigidez y dificulta la movilidad y el habla. Se caracteriza por un aumento del tono muscular basal, junto con debilidad muscular. Involucra el arco reflejo de estiramiento y las vías descendentes en la médula espinal, que genera una hiperexcitabilidad de las motoneuronas alfa en la médula. La terapia farmacológica mejora la espasticidad, al modificar el arco reflejo de estiramiento o interfiriendo directamente con el músculo esquelético. (Kruidering-Hall y Campbell, 2017). En la figura 5 se muestran las estructuras involucradas en el reflejo de la contracción y el arco reflejo.

Figura 5. Estructuras involucradas en el reflejo de estiramiento y arco reflejo inhibitorio

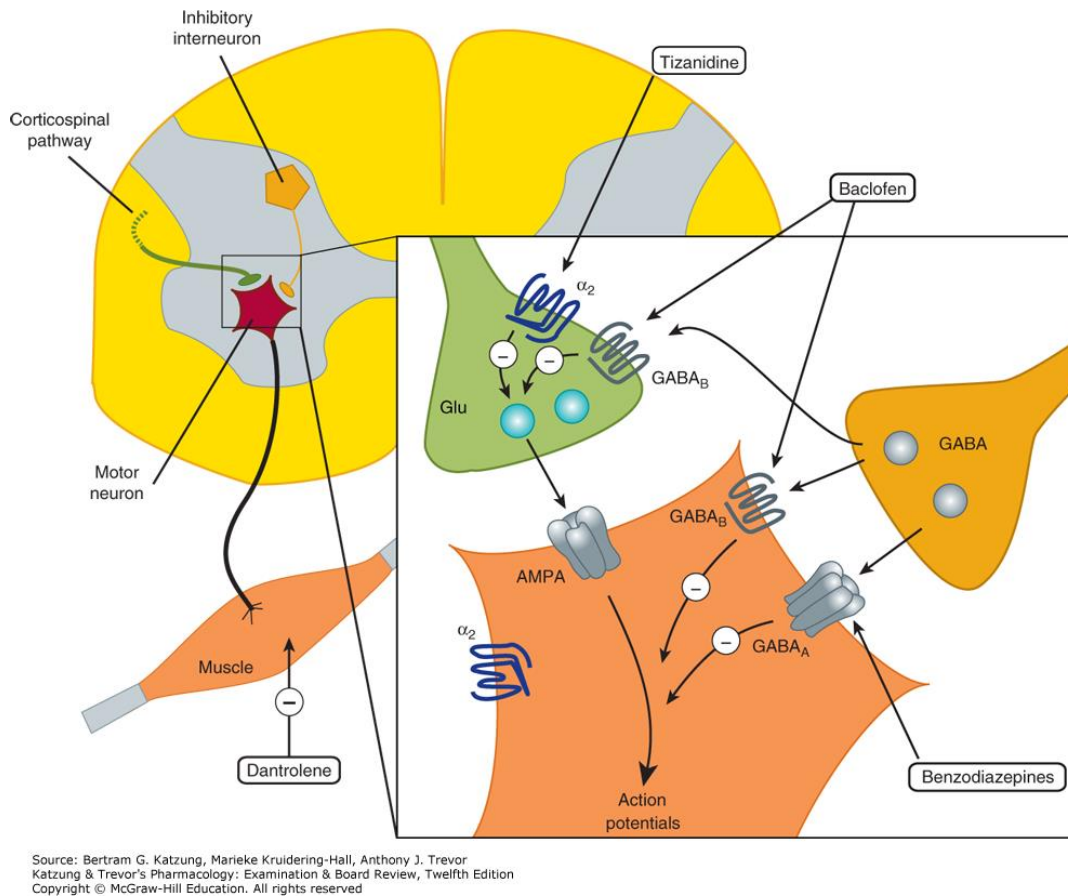


Source: Bertram G. Katzung:
Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Nota: Kruidering-Hall y Campbell (2017).

Los medicamentos que modifican el arco reflejo, modulan las sinapsis excitatorias o inhibitorias; por lo tanto, se reduce la actividad de las fibras que excitan a la neurona motora primaria, o mejora la actividad de las neuronas inhibitorias. En la figura 6 se muestran los diferentes sitios en los cuales actúan algunos de los diferentes relajantes musculares en la médula espinal.

Figura 6. Sitios de acción de algunos relajantes musculares en la médula espinal



Nota: Katzung, Kruidering-Hall y Trevor (2019).

Existen medicamentos que se utilizan para tratar, en específico, el espasmo muscular local agudo, causado por un traumatismo tisular local o por distensiones musculares; estos medicamentos son menos activos y centralmente activos. Las lesiones agudas, o la inflamación de los músculos, provocan espasmos y dolor. Este espasmo se puede reducir con la terapia farmacológica adecuada. (Katzung, Kruidering-Hall y Trevor, 2019).

Entre los fármacos que se pueden utilizar, se encuentran: carisoprodol, clorfenesina, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metaxalona, metocarbamol y orfenadrina. Se dice que estos medicamentos actúan principalmente a nivel del tronco encefálico, y se ha relacionado a la ciclobenzaprina estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos, razón por la cual produce efectos secundarios antimuscarínicos como sedación, confusión y alucinaciones visuales transitorias. (Kruidering-Hall y Campbell, 2017).

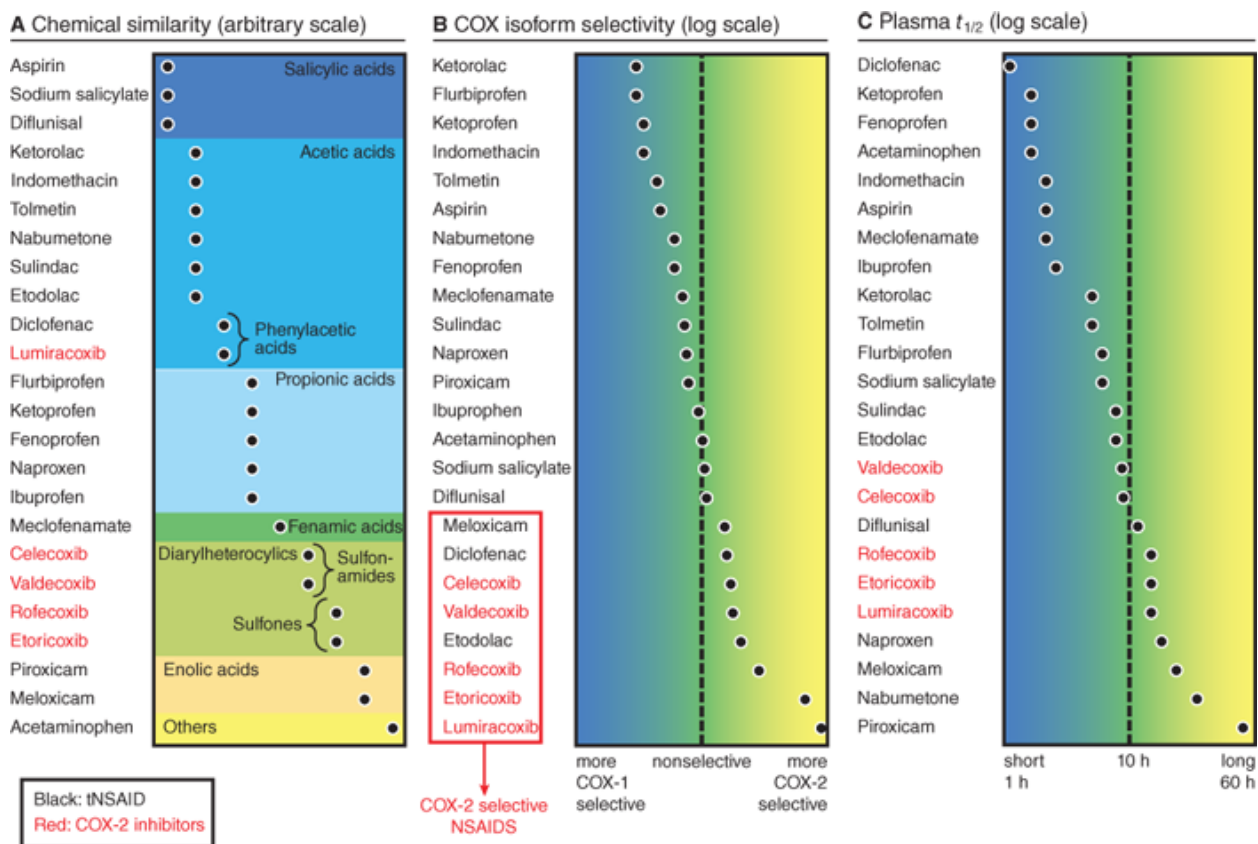
Antiinflamatorios no esteroideos

La inflamación se trata de una respuesta inmune ante un estímulo perjudicial (agentes nocivos, infecciones y lesiones físicas), y esencial para la supervivencia frente a patógenos y lesiones ambientales. Se caracteriza por una vasodilatación local transitoria y una alta permeabilidad capilar, por medio de la cual se da una infiltración de leucocitos y células fagocíticas, además de otras moléculas como la histamina, bradiquinina, 5HT, prostanoideos, LT, PAF, y una variedad de citocinas son mediadores importantes que contribuyen a la inflamación. (Grosser, Smyth y FitzGerald, 2017).

Con respecto a los antiinflamatorios no esteroideos, estos actúan inhibiendo las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2. Según Grosser, Smyth y FitzGerald (2017), la inhibición de COX-2 media la acción antipirética, analgésica y antiinflamatoria; las reacciones adversas se considera que son causadas por esta inhibición en tejidos con funciones fisiológicas, como el tracto gastrointestinal, el riñón y el sistema cardiovascular. Por su mecanismo de acción, estos fármacos se clasifican en AINEs no selectivos, que inhiben tanto COX-1 como COX-2, y AINEs selectivos COX-2.

Todos los AINE se unen de manera reversible en forma competitiva, no competitiva, o ambas, a la ciclooxigenasa, a excepción de la aspirina, que es un inhibidor irreversible. La mayoría la constituyen ácidos orgánicos con pKa relativamente bajas, lo que permite una buena absorción por vía oral; presentan alta unión a proteínas plasmáticas, generalmente la albúmina, y se excretan por filtración glomerular o por secreción tubular. Se acumulan en sitios de inflamación, donde el pH es más bajo, lo que puede confundir la relación entre las concentraciones plasmáticas y la duración del efecto del fármaco. (Grosser *et al.*, 2017).

Figura 7. Clasificación de los AINE por similitud química (A), selectividad (B) y vida media en plasma (C)



Source: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Thirteenth Edition: Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Nota: Grosser *et al.*, (2017).

Los principales efectos terapéuticos de los AINE se derivan de su capacidad para inhibir la producción de PG y TxA₂. La COX-1 es la fuente dominante de prostanoides para las funciones de limpieza, como la hemostasia y la COX-2; es la fuente más importante de formación de prostanoides en la inflamación y, probablemente, hasta en el cáncer. Esta inhibición indiscriminada explica la mayoría de reacciones adversas que presentan estos fármacos, como el sangrado gástrico por inhibición de COX-1, y el aumento en la presión arterial, por inhibición de la COX-2, que también aumenta la probabilidad de tener eventos tromboticos. (Grosser *et al.*, 2017).

Se utilizan como antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con la excepción del acetaminofén, que es antipirético y analgésico; proporcionan alivio sintomático del dolor y

la inflamación asociados con los trastornos musculoesqueléticos, como la artritis reumatoide y la osteoartritis, espondilitis anquilosante y la gota; se utilizan en el tratamiento del dolor menstrual y carecen de efectos adversos en el SNC, como depresión respiratoria y el potencial de desarrollo de dependencia física. También se utilizan para tratar los ataques de migraña, combinados con triptanos o con antieméticos para ayudar a aliviar las náuseas asociadas, y carecen de eficacia en el dolor neuropático. (Grosser *et al.*, 2017).

Su uso crónico se limita por su poca tolerabilidad gástrica, razón por la cual se desarrollaron los inhibidores selectivos COX-2, entre ellos los coxibs, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib, los cuales han sido retirados del mercado por su potente riesgo cardiovascular, excepto el celecoxib, que tiene una selectividad cercana con el diclofenaco, etodolaco y meloxicam. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 3 h, las cuales se pueden retrasar por la ingesta de alimentos o consumo de antiácidos; se distribuyen por todo el cuerpo y penetran articulaciones artríticas, permitiendo tener concentraciones de estos en el líquido sinovial; tienen vidas medias variables y se eliminan por oxidación o hidroxilación y algunos, por glucuronidación o de otra forma conjugados. (Grosser *et al.*, 2017).

Sistema de salud de Costa Rica

En Latinoamérica, el acceso a los servicios de salud y medicamentos tiene un alto costo económico. El sistema de salud de Costa Rica, por el contrario, es considerado el más universal de la región, según Alvarenga, Fernández, Fernández y Peña (2018). Sáenz, Acosta, Muiser y Bermúdez, (2011) consideran que este se puede dividir en tres sectores principales, para entender mejor su organización: el sector público, el sector privado y un difuso sector mixto.

El sector público está conformado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) principalmente, encargada de recaudar y distribuir los recursos de salud y pensiones de Costa Rica, que trabaja mediante un fondo solidario, donde los aportes son dados por el empleador, el trabajador y el Estado; también lo conforma el Ministerio de Salud (MS), los Centros de Educación y Nutrición (CEN), los Centros Infantiles de

Nutrición y Alimentación (CINAI) y el Instituto de Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA). (Camargo, Cortés, Abreu, Suárez y Jiménez, 2015).

El sector privado, por su parte, está conformado por los servicios médicos privados que, a diferencia del seguro social, ofrecen servicios de salud con fines lucrativos, financiados por aportes del usuario y pólizas de seguro (medicina prepagada), exceptuando al Instituto Nacional de Seguros (INS), que opera tanto en el sector público como en el sector privado, lo que lo ubica dentro del sector mixto mencionado anteriormente; cooperativas que son organizaciones sin fines de lucro, empresas de autogestión, consultorios, laboratorios, farmacias, clínicas dentales y de radiología. (Camargo *et al.*, 2015).

Uso de los medicamentos en Costa Rica

Actualmente, el acceso a los medicamentos en Costa Rica no se encuentra muy bien regulado; esto ha provocado que los precios no se controlen de forma adecuada, y muchas veces se generen dificultades relacionadas con la adherencia terapéutica, automedicación y polifarmacia, lo que afecta negativamente los intereses de los consumidores, principalmente cuando se habla de consumo de medicamentos a nivel privado. (Jiménez, 2018).

Según Alfaro (2017), la demanda de medicamentos de una población, se encuentra relacionada de manera directa con el perfil epidemiológico de esta. A pesar de que el acceso a los servicios de salud y medicamentos en Latinoamérica es costoso, la esperanza de vida al nacer en Costa Rica es más elevada que en otros países de Centroamérica y Panamá. Esto puede deberse, entre otras razones, a su sistema de salud universal y a que, en Costa Rica, muchos de los tratamientos crónicos o medicamentos de baja frecuencia y alto costo, se suelen obtener aprovechando el derecho a la salud.

Los limitados medicamentos esenciales que se prescriben en la seguridad social, se encuentran establecidos en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM). Estos medicamentos son tomados del Formulario Terapéutico Nacional, por un limitado número de especialistas que no se dedican únicamente a esta función, lo cual resulta en un listado de medicamentos desactualizado que no se ajusta al perfil de morbilidad actual del país. (Jiménez, 2018).

Por esta razón, según Sánchez, Gutiérrez, Calderón y Durán (2019), a pesar de que el país cuenta con los servicios de la Caja Costarricense de Seguro Social y del Instituto Nacional de Seguros, ambos con una cobertura mayor al 90%, muchas de las personas optan por adquirir los medicamentos en el sector privado, generando un gasto importante cercano a los 550 millones de dólares anuales.

Jiménez (2019) afirma que cuanto mayor es el acceso a los medicamentos, el consumo de estos es mayor, pero no así su utilización, ya que hay una mayor disposición de los mismos en vertederos comunes. Según Alfaro (2017), la principal demanda de medicamentos que se da en el país es gracias a la intervención de los médicos, quienes son los principales prescriptores de esos, a las compañías aseguradoras y a las entidades públicas, que operan en el mercado institucional a través de los seguros sociales, los hospitales públicos y las autoridades sanitarias.

Los AINE son el sexto grupo de medicamentos más vendido en el mundo, y el cuarto grupo farmacéutico de mayor gasto público en Costa Rica. Se suelen utilizar ampliamente en combinación con relajantes musculares, para tratar las contracturas o espasmos musculares (Cervantes, 2015). Es por este motivo que la suspensión desarrollada, para fines de este proyecto, contiene esta combinación que, según Guayasamín *et al.* (2015), por sus mecanismos de acción, ambas drogas resultan en una sinergia miorrelajante, analgésica y antiinflamatoria.

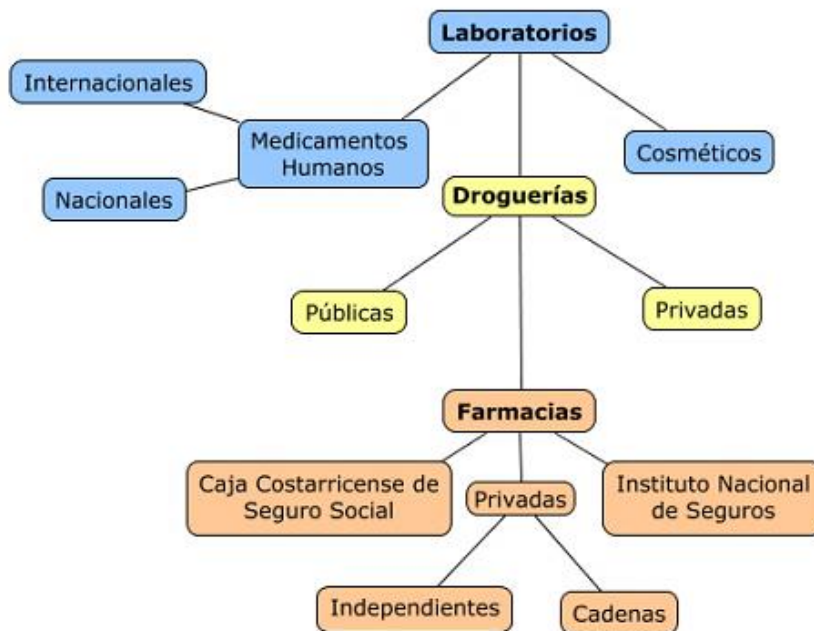
Industria farmacéutica en Costa Rica

La industria farmacéutica es un conjunto de empresas tanto públicas, como privadas, dedicadas a la investigación, desarrollo, producción y comercialización de productos terapéuticos y diagnósticos; estas ayudan a mejorar la calidad de vida de las personas y animales, y son un componente esencial de los sistemas de salud en el mundo. Es considerado el tipo de industria más rentable a nivel mundial, que ha presentado un crecimiento económico sostenido durante los últimos 50 años. Costa Rica y Panamá, a nivel de Centroamérica, han tomado relevancia en los últimos años en este campo, por su crecimiento paulatino y potencial de desarrollo. (Herrera, 2017).

El mercado costarricense de los medicamentos tiene un alto grado de complejidad, debido a que la producción y la comercialización de estos funciona por medio de una

cadena de valor. Se compone de farmacias, droguerías y laboratorios farmacéuticos, principalmente. Las farmacias son establecimientos donde se comercializan y dispensan medicamentos; para Sánchez, Gutiérrez, Calderón y Durán (2019), se pueden clasificar en farmacias de la Caja Costarricense del Seguro Social, farmacias del Instituto Nacional de Seguros, farmacias de cadena como Fischel, Sucre, Chavarría, Walmart, entre otras, y farmacias independientes. En el caso de las farmacias de la Caja Costarricense del Seguro Social, estas se ubican a lo largo del territorio nacional, y los fármacos que se dispensan se encuentran establecidos en el Formulario Terapéutico Nacional, y en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) esenciales, financiados con fondos públicos. (Jiménez, 2019).

Figura 8. Descripción de la cadena de valor de medicamentos al 2017



Nota: Sánchez *et al.*, 2019.

Las farmacias del Instituto Nacional de Seguros, brindan atención a los usuarios de esta institución; las farmacias de cadena son las empresas que cuentan con cinco o más locales en el país con el mismo nombre comercial, y las farmacias independientes son las empresas que cuentan con menos de cinco locales. La mayor concentración de estas se encuentra en la Gran Área Metropolitana, donde se concentra la mayor cantidad de población, y la mayor actividad económica del país. (Sánchez *et al.*, 2019).

Los laboratorios farmacéuticos se pueden dividir en varias categorías. El primer nivel está compuesto por las compañías farmacéuticas internacionales, que producen medicamentos innovadores y genéricos, venden sus productos a distribuidoras, también llamadas droguerías, que los comercializan en el mercado privado e institucional del país, ya sea a través de farmacias u hospitales. (Alfaro, 2017). En Costa Rica, las principales distribuidoras son CEFA, Farmanova Intermed, Cofasa, Condefa, Cofasc y Technofarma. (Jiménez, 2019).

El segundo nivel está conformado por las compañías farmacéuticas nacionales, las cuales producen medicamentos genéricos y copias. Las copias de medicamentos se suelen confundir con los medicamentos genéricos; ambos tipos de medicamentos, deben esperar a que la patente del producto innovador expire para que se puedan comercializar; sin embargo, las copias son medicamentos a los que no se les han realizado estudios clínicos de biodisponibilidad y bioequivalencia; esto permite que, al no realizar esta cuantiosa inversión, los medicamentos se puedan comercializar a un menor precio. (Segura, 2017).

Es importante mencionar, que es posible la sustitución de medicamentos originales por medicamentos genéricos, siempre y cuando se demuestre que son seguros, eficaces y tienen una calidad adecuada. Con base en el sistema de clasificación biofarmacéutica, es suficiente demostrar, mediante métodos *in vitro*, que son menos costosos, la intercambiabilidad del medicamento. Estos métodos se realizan a medicamentos tanto originales como genéricos, cuando varíe el lugar de fabricación, el procedimiento o las máquinas utilizadas en el proceso de manufactura, o cuando así lo establezca este sistema de clasificación biofarmacéutica. Una ventaja de esto, podría observarse en la disminución del gasto en productos farmacéuticos del sistema de salud pública. (Segura, 2017).

Según Jiménez (2019), en Costa Rica, el 40% de los productos farmacéuticos utilizados se fabrica en laboratorios locales, como Stein, Gutis, Newport Pharmaceuticals, Abbot, Raven, Calox, Alcames, Lisan, Medipharma, Chemo, Ancla y el laboratorio de la Seguridad Social; el restante 60% es importado. Esto deja ver, según Martínez y Tripo (2019), que Costa Rica, y más aún, Centroamérica, tienen una alta dependencia de la industria farmacéutica internacional, Aunque el número total de patentes registradas ha

aumentado en los últimos años, aún sigue siendo insignificante, comparado con países desarrollados como Estados Unidos de América.

El Ministerio de Salud de Costa Rica, es el ente encargado de implementar las medidas adecuadas, para evitar que terceras personas comercialicen un producto que está patentado. Según el Decreto Ejecutivo 34927, no se considera producto nuevo, cuando se registra un nuevo uso o indicación, cuando haya cambios en la vía de administración, posología, forma farmacéutica o aquellos que constituyen combinaciones de entidades químicas previamente registradas en el país. De esta manera, un producto nuevo es aquel que no contiene ninguna entidad química que haya sido previamente registrada en el país. (Martínez y Tripo, 2019).

En Costa Rica existen más de 3 000 productos registrados, de los cuales, los innovadores representan el 27%, los genéricos con marca el 66,5% y sin marca el 6,5%. Todos estos productos farmacéuticos cumplen con las exigencias de calidad, seguridad y eficacia definidas por las autoridades sanitarias, los reglamentos y las farmacopeas oficiales del país, para prevenir que se incurra en un gasto en medicamentos inefectivos, que puedan perjudicar la salud de los habitantes. (Alfaro, 2017).

A nivel industrial, la competencia que se da por la contratación pública es de gran importancia, ya que la alta demanda de medicamentos a la que debe hacer frente el sistema de salud, lo debe lograr con una cantidad de recursos limitada. Para esto existen las licitaciones públicas, las cuales son una estrategia del Estado, con el propósito de adquirir bienes y servicios necesarios para poder prestar sus servicios a la sociedad, donde buscan obtener la mayor cantidad de beneficios posible. (Alfaro, 2017).

Según Alfaro (2017), son pocos los proveedores registrados, que ya están precalificados y compiten periódicamente en la licitación de los mismos productos, lo que se cree que podría estar generando incentivos para coordinar sus ofertas y, por lo tanto, causar una afectación de los precios de compra de los medicamentos, lo que le permite a la institución obtener precios competitivos.

Investigación clínica en Costa Rica

Costa Rica, durante muchos años, se consideró una pequeña potencia en investigación clínica a nivel mundial, debido a la gran cantidad de estudios clínicos farmacológicos de alta calidad que se generaban anualmente. Elementos como la solidez, la alta calidad, los recursos del sistema de salud y la gran cantidad de profesionales con los atributos necesarios para investigar, crear conocimiento y compartirlo, la convierten en una excelente candidata para ser líder en investigación biomédica. (Espinoza, 2017).

Para Molina y Rivera (2019), la innovación no implica una alta inversión, ya que esta se basa en la búsqueda de soluciones rentables y de alto impacto a las problemáticas en salud. En este sentido, se vuelve esencial fomentar la formación de investigadores jóvenes en el ámbito de investigación y desarrollo, para que se genere un adecuado progreso, tanto de la investigación clínica como de la innovación, ya que la multidisciplinariedad y la multisectorialidad son fundamentales.

A raíz de una demanda interpuesta por la sociedad civil, la Sala Constitucional prohibió las investigaciones biomédicas en el año 2010; se decretó que la investigación clínica debía ser regulada por ley y no por un decreto, como se manejaba en Costa Rica en ese momento, lo que frenó por completo esta actividad durante algunos años. En este tiempo hubo una disminución significativa en el aporte médico científico, por parte de investigadores e instituciones tanto públicas como privadas, que contribuían al desarrollo de estos estudios. (Oficina de Comunicación y Mercadeo, Tecnológico de Costa Rica, 2017).

En el 2014, la Ley Reguladora de Investigación Biomédica fue aprobada, cinco días antes del cambio de gobierno; la necesidad de normativas y reglamentación para garantizar el respeto y salvaguardar los valores bioéticos y humanistas era clara, tanto para el sector público como para el sector privado. Esta ley define la investigación biomédica como una actividad diseñada para desarrollar o contribuir al conocimiento generalizable en materia de salud en seres humanos, y puede tener un enfoque observacional, epidemiológico, experimental, clínico o intervencional. (Carvajal, 2015).

Para la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) (2005), existe una razón bioética para exigir una muy bien establecida

regulación en el ámbito de la investigación clínica, ya que las cuestiones éticas relacionadas con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías aplicadas a los seres humanos, influyen en el ámbito social, jurídico y ambiental del individuo, y es indispensable, ante todo, promover el respeto de la dignidad humana y proteger los derechos humanos.

Bandrés y Tsuchida (2016) insisten en la importancia de respetar la vida humana, y sugieren que los múltiples abusos ocurridos a lo largo del desarrollo de la investigación clínica a nivel mundial, que han atentado contra la vida, la integridad física y la dignidad humana, y por tanto el respeto a la persona humana, son los responsables de motivar a la comunidad internacional a crear principios para regular, controlar y proteger los derechos fundamentales de las personas que participan en los estudios clínicos.

Para hablar un poco más del marco legal en Costa Rica, en el ápice de la pirámide del ordenamiento jurídico se encuentra la Constitución Política, seguida por los tratados internacionales, más abajo, en la pirámide, se encuentran las leyes, luego los reglamentos (en el caso de la investigación clínica, sería el consentimiento informado de la práctica clínica), y más cerca de la base las normas y códigos. También el Informe Belmont es importante para el país, ya que en él se habla del respeto por las personas, la beneficencia, la justicia y de la no maleficencia. (Leiva, Villalobos y Hernández, 2017).

Según la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (2005), es necesario reconocer la importancia de la libertad de investigación científica y los beneficios del desarrollo científico y tecnológico que esta trae consigo; también es necesario destacar la necesidad de realizar esta actividad dentro del marco legal de los principios éticos enunciados en la declaración y respetando la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales.

La Declaración Universal de Derechos Humanos, en el artículo 27, enuncia que toda persona tiene el derecho a participar en el progreso científico y en los beneficios que de él resulten, y que el Estado debe apoyar la investigación científica y artística. Toda la investigación científica en la que participan seres humanos es regulada por la Ley General de Salud, la cual menciona que ninguna persona podrá ser objeto de experimentación, para la aplicación de medicamentos o técnicas, sin ser debidamente informada de la condición

experimental de estos, de los riesgos que corre y sin que medie su consentimiento previo, o el de la persona llamada legalmente a darlo si correspondiera o estuviera impedida para hacerlo, más aún cuando esto ponga en peligro la salud de los seres humanos. (Hidalgo, 2014).

Para Espinoza (2017), la implementación de esta ley ha permitido, de nuevo, realizar investigación clínica en el país, ahora dentro de un marco legal, que se ha convertido en un obstáculo económico y una engorrosa tramitología para los investigadores costarricenses; de manera que se vuelve desmotivante y puede resultar en una fuga de cerebros, como en muchos países latinoamericanos. Es por este motivo que se debe fomentar la investigación en el país, para lograr un desarrollo integral de la salud en Costa Rica, mejorar el conocimiento sobre la epidemiología y la morbilidad locales, innovar y optimizar la medicina.

Laboratorio Raven

Es una empresa farmacéutica costarricense, fundada en 1949, dedicada a la producción, distribución y comercialización de productos medicinales para uso humano. Actualmente, está incursionando en la fabricación de cosméticos, suplementos dietéticos y productos naturales. En su listado de productos, incluye formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas; también acondiciona productos semielaborados para distribuirlos a nivel nacional e internacional. Se encuentra ubicada en Escazú, San José, Costa Rica, y se responsabiliza por el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, establecidas por la Organización Mundial de Salud (OMS) y el Ministerio de Salud de Costa Rica. (Raven Productos Farmacéuticos, 2020).

Misión

Desarrollar productos farmacéuticos para consumo humano, con los mejores estándares y la mejor calidad.

Visión

Ser una empresa ordenada y confiable, reconocida por la calidad de sus productos en toda América Central y Panamá.

En el 2017, la empresa reestructuró el departamento de investigación y desarrollo, el que ha funcionado en forma desde agosto de ese año, cuenta con dos farmacéuticos y un operario calificado, quienes han desarrollado actualmente 105 productos nuevos y reformulado 21, incluyendo la suspensión que comprende este proyecto, la cual se pretende comercializar en el mercado privado de Costa Rica para una población que sufre de trastornos musculoesqueléticos, problema que ha venido en aumento en las últimas décadas. Algunos de ellos se han reformulado para mejorar su desempeño y disminuir costos en materiales. (Murillo, 2020).

El departamento ha adquirido algunos equipos nuevos desde su establecimiento, como una tableteadora, un cromatógrafo líquido y algunos equipos útiles en la elaboración de sus productos. Fabrica los productos que son para oferentes de la CCSS y los que se requieren para llevar a cabo el registro de productos en Panamá. Da soporte a producción, y trabaja de la mano con el Departamento de Control de Calidad. Aporta en la calificación de proveedores de materias primas, realizando estudios de comparación con otros proveedores y trabaja, al igual que toda la compañía, bajo las normas de BPM. (Murillo, 2020).

Regulación sanitaria en Costa Rica

En primera instancia, es necesario aclarar que, para que un laboratorio farmacéutico pueda llevar a cabo sus operaciones, requiere que la autoridad reguladora del país le otorgue el permiso sanitario de funcionamiento. Este permiso, o licencia, es un certificado que autoriza al laboratorio fabricante a producir medicamentos, siempre y cuando cumpla los requisitos, que se encuentran establecidos en el Reglamento General para el Otorgamiento de Permisos de Funcionamiento del Ministerio de Salud (2015); tiene una vigencia de dos años y es equivalente a una certificación de habilitación del establecimiento.

Los países miembros de la Región Centroamericana, incluyendo Costa Rica, en lo relacionado con regulación de medicamentos, se rigen por los Reglamentos Técnicos Centroamericanos (RTCA) y otros libros oficiales, como la Farmacopea Alemana, Farmacopea Argentina, Farmacopea Británica (BP), Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) -y el Formulario Nacional de los Estados Unidos de América- (USP/NF), Farmacopea Española, Farmacopea Europea, Farmacopea Francesa, Farmacopea Helvética,

Farmacopea Internacional, Farmacopea Japonesa, Farmacopea Mexicana, Farmacopea China, The Food Chemical Codex (FCC), AOAC, entre otras. Estos tienen la función de establecer principios, directrices y requisitos mínimos para estandarizar las regulaciones, facilitar la comunicación entre países y, de esta manera, armonizar las prácticas de fabricación de medicamentos. (COMIECO-LXVI, 2013).

Para importar, fabricar, manipular, comercializar o utilizar los medicamentos, los laboratorios deben registrarlos ante el Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSa). Este trámite, le permite a la autoridad sanitaria, asegurarse de que el producto farmacéutico tiene una calidad adecuada, garantizando que las condiciones de manufactura, manejo, almacenamiento y venta se realizan según lo establecido en los procedimientos de control, inspección y muestreo de medicamentos que se encuentran ya establecidos, siendo un importante filtro ante el ingreso de productos al mercado nacional. (Alfaro, 2017).

El Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, en el anexo 1, establece las condiciones y requisitos mínimos necesarios para otorgar el registro sanitario a medicamentos para uso humano. Este registro tiene una vigencia de cinco años, y se puede suspender o cancelar si fuera necesario, por la misma autoridad reguladora. (COMIECO-LXVI, 2013).

Dentro de los documentos que se solicitan, se encuentran la fórmula cuantitativa y cualitativa del producto, los métodos de análisis, la validación de los métodos de análisis, el estudio de estabilidad y las especificaciones de calidad del producto, los cuales son responsabilidad de los departamentos de Investigación y Desarrollo y Control de Calidad. Actualmente, este trámite se realiza por medios electrónicos, por lo que algunos documentos no se consideran necesarios.

Si de alguna manera, se logra evidenciar que el medicamento carece de eficacia terapéutica, seguridad, o se presenta documentación incompleta, incorrecta o vencida, no se les otorgará un registro sanitario a los productos; por otro lado, si se evidencia que el producto puede ser nocivo, no seguro, terapéuticamente ineficaz, con una composición cuantitativa o cualitativa diferente a la autorizada, o información errónea o falsa, se cancelará el registro sanitario. (COMIECO-LXVI, 2013).

Buenas prácticas de manufactura

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son un conjunto de procedimientos y normas, que garantizan la producción uniforme de los lotes de productos, para asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos, y reducir riesgos asociados a la fabricación y comercialización. En el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07 de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la industria farmacéutica, se establecen los principios y directrices que regulan la manufactura de productos farmacéuticos. (COMIECO-LXVII, 2014).

Este reglamento, aplica en todos los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos a nivel centroamericano e influye, directamente, en la obtención del registro sanitario de un producto, trámite que se considera necesario para comercializar e importar cualquier medicamento. Además, está establecido que las autoridades sanitarias pueden monitorear el cumplimiento de las BPM una vez que han sido otorgadas, a través de inspecciones periódicas a las plantas, basadas en el Reglamento Técnico Centroamericano de Productos Farmacéuticos Medicamentos de Uso Humano Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica vigente. (COMIECO-LXVI, 2013).

En caso de que se incumpla con alguno de los puntos establecidos en este reglamento durante la inspección, el Ministerio solicitará un plan remedial para solucionar las irregularidades encontradas, y si considera necesario, podrán solicitar una nueva inspección después de su implementación. Si en este punto hay un incumplimiento de las BPM crítico, la autoridad tiene la potestad de suspender todos los registros sanitarios de los productos, principalmente si se evidencia que existe un riesgo a la salud o a la seguridad de las personas, lo que provocaría que ningún producto pueda ser comercializado o importado. (Durán, 2018).

Desarrollo de medicamentos

En el desarrollo y formulación de medicamentos, se debe tener claro el objetivo de esta importante actividad: lograr obtener las metas farmacoterapéuticas planteadas. Esto se logra comprendiendo la importancia de la biodisponibilidad del fármaco desde antes de la formulación del producto. (Mendoza, Chávez, Vázquez y Díaz, 2014). La biodisponibilidad, según la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019), es una

medida indirecta o alternativa de la velocidad y el grado en que un fármaco o su parte activa se absorbe y se vuelve disponible en el sitio de acción; esta biodisponibilidad se puede lograr utilizando la forma farmacéutica y la vía de administración adecuadas, y tomando en cuenta la estabilidad del fármaco; si es necesario, esta se puede mejorar con ayuda de los excipientes, promoviendo la liberación, dispersión o disolución del fármaco para llegar a la circulación sistémica.

Para comprender mejor, es importante definir lo que es una forma farmacéutica. Según la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) (2019), es una combinación de uno o más fármacos y excipientes para facilitar la dosificación, administración y liberación del fármaco en el paciente, tomando en cuenta que el diseño, materiales, fabricación y análisis, son en pro de la calidad del medicamento. Según Mendoza, Chávez, Vázquez y Díaz (2014), es la disposición individualizada de sustancias medicinales y excipientes, que dan como resultado un producto final estable, con adecuadas características organolépticas, químicas, de fácil manejo, almacenamiento, costo accesible y aceptación por el paciente.

Estas se pueden clasificar en dos grandes grupos, las formas farmacéuticas convencionales, donde la liberación y disposición del principio activo se realiza a nivel sistémico, y las formas farmacéuticas de liberación controlada, en las que la adición de componentes o el uso de técnicas, logra cambiar el tiempo y lugar de liberación del principio activo. Estas, a su vez, se pueden clasificar en sólidas, líquidas, semisólidas y otras. (Mendoza, Chávez, Vázquez y Díaz, 2014).

Características del principio activo y elección de la forma farmacéutica

Para la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019), la biodisponibilidad se puede ver afectada por muchos factores, incluyendo el método de fabricación, el tamaño de partícula, polimorfismo del fármaco; también la solubilidad, isomería y quiralidad, grados de disociación y estabilidad del fármaco; todos estos son importantes para predecir la absorción del fármaco, así como los excipientes utilizados para crear la forma farmacéutica (Mendoza *et al.*, 2014).

Suspensiones

Es una preparación bifásica, donde se mantienen partículas sólidas dispersas en un medio líquido, que se puede administrar vía oral. La justificación más común para desarrollar una suspensión, es la limitada solubilidad de un fármaco. Sin embargo, estas presentan ventajas como enmascaramiento de sabores, fácil administración, sobre todo en pacientes pediátricos y geriátricos, permitiendo una mejor adherencia a los tratamientos; además, presentan mayor estabilidad química con respecto a las soluciones (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2019). Para Mendoza *et al.* (2014), su proceso de manufactura resulta más sencillo y económico, comparado con la fabricación de otras formas farmacéuticas.

La mayoría de suspensiones orales se consideran suspensiones gruesas, debido a que los cristales del fármaco tienen un tamaño de partícula de entre 1 y 200 μm de diámetro, aproximadamente; los cuales se encuentran suspendidos en un medio en el que son insolubles, que por lo general es acuoso. Para las suspensiones, es sumamente importante, asegurar que el tamaño de las partículas y la distribución de ellas sea estable y uniforme a lo largo de su vida útil, o de lo contrario, que estas tengan la capacidad de redispersarse fácilmente con simple agitación, ya que las partículas tienden a agregarse o separarse del medio, asentándose, lo que puede conducir a problemas de dosificación, seguridad y eficacia del medicamento. (Mobley, 2014).

Para Mobley (2019), dos de las fuerzas más importantes implicadas en el movimiento de las partículas en una dispersión son el movimiento browniano y la gravedad.

Movimiento browniano

Se puede definir como el movimiento aleatorio de partículas, causado por el medio de dispersión. Depende de factores como la temperatura, la viscosidad y el tamaño de partícula. El movimiento browniano es directamente proporcional a la energía térmica, por lo que, si hay una disminución en la temperatura, esto causará una disminución del movimiento. Por su parte, en tamaños de partícula más pequeños, las fuerzas de sedimentación inducidas por la gravedad son menores, manteniendo, así, las partículas suspendidas gracias al efecto del movimiento browniano.

Fuerzas gravitacionales

En dispersiones con partículas grandes, la gravedad juega un papel muy importante en cuanto al movimiento. La ley de Stoke describe la velocidad del movimiento de las partículas bajo la fuerza de la gravedad; las dispersiones gruesas tienden a distribuirse de manera no uniforme. Se espera que las partículas más grandes se depositen más rápido que las partículas pequeñas; la velocidad de sedimentación depende de las densidades relativas de las partículas y de la viscosidad del medio de dispersión, ya que, si esta aumenta, se ralentizará el movimiento de las partículas.

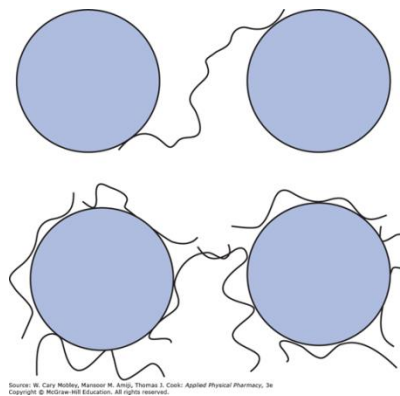
Mobley (2019) explica que las partículas, en una dispersión, se agregan, para reducir la energía libre del sistema. Cuando esta agregación es irreversible, las partículas se van hacia el fondo del recipiente y provocan que el producto ya no sea útil; a esta disposición irreversible se le conoce como apelmazamiento, y sucede porque las fuerzas de atracción entre las partículas son mayores que las fuerzas repulsivas; si las fuerzas repulsivas fueran mayores, se evitaría la agregación de las partículas. Las fuerzas principales, que determinan la agregación de partículas en suspensión, son el potencial de atracción de van der Waals y el potencial de repulsión electrostática.

La utilización de diferentes técnicas de manera simultánea, para evitar que las partículas se asienten o se agreguen, es muy común entre los formuladores. Una de las formas más comunes, para estabilizar y disminuir la sedimentación, es ajustar la viscosidad del medio de dispersión mediante sistemas tixotrópicos pseudoplásticos. En un sistema tixotrópico, el esfuerzo de corte disminuye con el tiempo, cuando este se encuentra sujeto a una velocidad de corte constante, ocasionando la gelación de la suspensión. (Uribe, López, Muñiz y Marroquín, 2018); de esta manera se reduce la sedimentación y aumenta la capacidad de redispersión cuando se agita. El flujo puede aumentar para facilitar el vertido. Al ser tixotrópico, la suspensión no volverá demasiado rápido a su estado más viscoso. (Mobley, 2019).

Otro enfoque, bastante común, es crear flóculos. En la floculación, se crea una red de partículas débilmente sostenidas que se sedimentan rápidamente debido a su tamaño, pero que lo hacen como un grupo grande y suelto de partículas que son fáciles de redispersar por simple agitación. Para lograr esto, se debe reducir la repulsión electrostática

hasta el punto en el que las fuerzas de van der Waals sean mayores, pero manteniendo una distancia significativa de separación entre las partículas, como se muestra en la figura 9 (Mobley, 2019).

Figura 9. Uso de polímeros para formar puentes para promover la floculación de partículas



Nota: Mobley (2019).

Mendoza *et al.* (2014) proponen la utilización de excipientes como arcillas, que son sólidos eléctricamente más activos, cuyas partículas se pueden reunir para formar una matriz o estructura de gel, tensioactivos, polioles, polímeros, azúcares vehículos tixotrópicos, entre otros, para mejorar la apariencia, viscosidad y uniformidad de la suspensión.

Desempeño de excipientes

Los excipientes son considerados inertes porque carecen de actividad farmacodinámica propia (Shargel y Yu, 2016), y se utilizan en la fabricación de prácticamente todos los medicamentos. Juegan un papel sumamente importante en el desempeño de los productos farmacéuticos, así como su proceso de fabricación. Generalmente cumplen con normas farmacopeicas, y los mismos excipientes pueden ser utilizados para distintos propósitos en una formulación. Estos pueden requerir de propiedades específicas para lograr el desempeño deseado (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2019). Algunas categorías funcionales de excipientes utilizados en la fabricación de líquidos orales se detallan a continuación:

Solvente o diluyente

Se encarga de mantener al principio activo disuelto o disperso en el sistema; está en mayor cantidad y en las suspensiones y emulsiones se denomina agente dispersante. Generalmente se utiliza agua en combinación con sorbitol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, entre otros, para disolver y aumentar la densidad y viscosidad de las formulaciones. (Mendoza *et al.*, 2014).

Modificadores de pH

Normalmente, se elaboran soluciones amortiguadoras a base de carbonatos, bicarbonatos, ácido cítrico o tartárico, para que el sistema líquido no presente cambios bruscos de pH, ocasionados principalmente por la exposición al CO₂ atmosférico; esto puede mejorar la estabilidad del fármaco, más aún cuando se sabe que este es pH dependiente, para controlar su solubilidad y el sabor. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2019).

Agentes humectantes y/o solubilizantes (Tensioactivos)

Estos han sido evaluados para aplicaciones farmacéuticas, en cuanto a seguridad y toxicidad. Incrementan las propiedades de dispersión y penetración de un líquido mediante la reducción de la tensión superficial del solvente, aumentando, de esta manera, la solubilidad o humectabilidad de algunos principios activos. (Mendoza *et al.*, 2014). Los agentes con menor balance hidrófilo-lipofílico (HLB) se comportan como emulsificantes, mientras que los que tienen un HLB más alto se comportan como solubilizantes. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2019).

Conservante antimicrobiano

Son sustancias agregadas a los productos farmacéuticos acuosos. Matan o previenen el crecimiento de bacterias, hongos filamentosos y levaduras en el producto. Actúan de diferentes maneras; por ejemplo, pueden ocasionar daño a la membrana celular, o alteraciones en la permeabilidad, inhiben el transporte, precipitan proteínas, entre otras. Algunos son bacteriostáticos, otros son bactericidas o esporicidas, y algunos actúan sinérgicamente. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2019). Estos se utilizan en cantidades menores de 0,5%, solos o combinados. Las formulaciones estériles no llevan conservador, a menos que sean multidosis. (Mendoza *et al.*, 2014).

El uso de antimicrobianos en la formulación debe justificarse y ser verificado por estudios adecuados; no debe emplearse en lugar de las buenas prácticas de fabricación. Generalmente se procede según las farmacopeas oficiales. La conservación se basa en dos principios, el primero es que no debe añadirse un conservante para enmascarar deficiencias del proceso de fabricación, y el segundo es que el conservante debe ser elegido para proporcionar protección en ese caso concreto, ya que la seguridad y eficacia del producto se genera desde su formulación, realizando una correcta elección del material de envase y de las BPM. (Ramírez, 2016).

Agentes quelantes y/o complejantes

Para Mendoza *et al.* (2014), tienen la función de atrapar moléculas metálicas, evitando la interacción del metal con los demás componentes de la formulación y formando complejos estables, que muchas veces favorecen el efecto antimicrobiano. El EDTA es de los más utilizados.

Antioxidantes

Son estabilizadores de preparaciones farmacéuticas para mitigar los procesos de oxidación. Retrasan la aparición de reacciones oxidativas complejas que puedan ser perjudiciales, protegiendo así al principio activo y a los excipientes. Comúnmente se utiliza buthildidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), tocoferoles en las fases oleosas y derivados de azufre (bisulfitos), o vitamina C para medios acuosos (Mendoza *et al.*, 2014).

Viscosantes

También llamados agentes de suspensión. Mejoran la estabilidad física de las suspensiones, al inmovilizar la fase dispersa por medio de varios mecanismos según el tipo de agente viscosante que se utilice, incluyendo el aumento de la viscosidad, la formación de gel y la estabilización estérica. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2019). La sedimentación y la agregación de partículas de las suspensiones se ven afectadas directamente por la viscosidad. Esta viscosidad debe permitirle, a la suspensión final, ser vertible. A nivel industrial, se utilizan valores de viscosidad aparente de suspensiones, para proporcionar una estabilidad óptima y uniformidad en cada dosis. (Lambros, 2019).

La mayoría de los viscosantes son macromoléculas hidrófilas de carbohidratos, como goma arábiga, agar, ácido algínico, carboximetilcelulosa, carragenanos, dextrina,

goma gellan, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, maltodextrina, metilcelulosa, pectina, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, almidón, tragacanto y goma xanthan; o macromoléculas hidrófilas sin carbohidratos, incluyendo gelatina, carbómeros de povidona, óxido de polietileno y alcohol polivinílico (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2019). También, se utilizan minerales como: atapulgita, bentonita, silicato de magnesio y aluminio y dióxido de silicio, que constituyen el segundo grupo más grande de agentes para suspensión.

Modificadores de sabor y aroma

Según la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019), son entidades químicas, o mezclas de estas, que producen una respuesta de sabor o aroma cuando se consumen por vía oral o se huelen. Según Mendoza *et al.* (2014), ayudan a enmascarar sabores de los principios activos. Estos pueden ser edulcorantes artificiales o naturales, como los derivados de la sacarosa o fructosa; los colorantes son de tipo vegetal, y se adicionan también extractos de esencias para modificar el sabor y olor.

Operaciones unitarias básicas utilizadas en la fabricación de líquidos

Según Mendoza *et al.* (2014), la fabricación de sistemas dispersos líquidos es muy sencilla. Esta se lleva a cabo en un tanque principal, en el cual se adicionan los componentes de la formulación en un orden adecuado, con ayuda de agitación constante, para formar una mezcla homogénea, la cual debe ser filtrada y envasada. A continuación, se explican algunas de las operaciones unitarias más comunes utilizadas en la manufactura de líquidos:

Mezclado

Tiene como objetivo incorporar todos los componentes hasta lograr un sistema homogéneo. Se considera la principal operación unitaria y la más relevante en la manufactura de formas farmacéuticas líquidas, por lo que es de suma importancia controlarlo, principalmente la velocidad, la temperatura y el tiempo en que se mantiene agitando la mezcla. Normalmente se utilizan mezcladores de propela y cinta.

Filtrado

En la filtración, se busca eliminar partículas extrañas de las soluciones o esterilizar productos, si se utilizan tamaños de poro muy pequeños. Cabe mencionar que las

suspensiones y emulsiones no se deben filtrar, y dentro de los parámetros que se deben controlar, en esta operación unitaria, se encuentran el tiempo, la temperatura y el filtro a utilizar. Estos últimos se pueden clasificar en filtros clarificadores y filtros de torta, donde los primeros dan como resultado un líquido transparente, al separar pequeñas cantidades de sólidos, y los segundos separan grandes cantidades de sólidos.

Molienda

Utilizada en la fabricación de emulsiones y suspensiones cuando se requiere disminuir el tamaño de partícula o la tensión superficial; para esto se utiliza generalmente un molino coloidal.

Envasado

En esta operación unitaria, el producto se coloca en el envase en el que se va a almacenar. Es sumamente importante calibrar el equipo en un rango de volumen adecuado, ya que de esta manera se logra mantener el producto homogéneo durante todo el proceso.

Pruebas de preformulación

Moran y Quesada (2018) definen las pruebas de preformulación, como una investigación de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de un fármaco solo o en combinación con excipientes, a partir de la cual se genera información útil en el desarrollo de productos farmacéuticos; estas pruebas implican la realización de diferentes estudios, para verificar la compatibilidad entre los componentes, anticipando posibles problemas durante la formulación del producto, para obtener, así, un medicamento efectivo, seguro y estable.

Sahrgel y Yu (2016) proponen que las propiedades físicas y químicas de los excipientes, y las propiedades físicas y químicas del principio activo, desempeñan un papel en el rendimiento de la forma de dosificación terminada, así como en el proceso de fabricación. Cada uno de los excipientes utilizados en la fabricación del producto se debe evaluar, para lograr un rendimiento constante del medicamento durante todo el ciclo de vida.

Ramírez (2016) explica que el proceso de preformulación consta de tres etapas principales. La primera etapa corresponde a la caracterización del principio activo; la

segunda etapa estudia la estabilidad forzada en sólido y en solución, y la tercera etapa, la compatibilidad principio activo-excipientes.

Caracterización del principio activo

Se investigan propiedades como solubilidad, pKa, contenido de agua, tamaño de partícula, polimorfismo, actividad biológica, permeabilidad, estabilidad (temperatura, humedad relativa, fotosensibilidad, procesos productivos), pH de estabilidad, incompatibilidades, impurezas, farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad, mecanismo de acción, dosis de formulación y parámetros microbiológicos. (Ramírez, 2016).

Estabilidad forzada del principio activo

Estos estudios forman parte de la estrategia de desarrollo del fármaco, y se lleva a cabo en condiciones más severas que los estudios formales, para establecer sus vías de degradación. Se evalúan parámetros como temperatura, hidrólisis ácida, alcalina, oxidación, fotólisis, entre otros, para determinar potenciales riesgos en la formulación del producto; más aún si el producto contiene más de un principio activo. (Ramírez, 2016). Según la guía ICH Q 1 A (R2) de pruebas de estabilidad de nuevas sustancias y productos farmacéuticos (2006), esta prueba de esfuerzo, además, puede ayudar a identificar posibles productos de degradación, la estabilidad intrínseca de la molécula, y validar la especificidad de los procedimientos analíticos utilizados durante el estudio de estabilidad.

Las degradaciones más comunes son la solvolisis o hidrólisis, la oxidación y la fotólisis. La hidrólisis ocurre en el ion hidroxilo (OH^-) del agua, interactúa con un grupo funcional, como ácidos carboxílicos, ésteres y amidas, para degradar el fármaco. Estas reacciones se pueden catalizar con la ayuda de ácidos o bases, haciendo que el pH del ambiente sea un factor crítico en la estabilidad.

La oxidación ocurre simultáneamente con una reacción de reducción (redox), ya que cuando una molécula pierde electrones (oxidación), la otra gana esos electrones (reducción). No requieren oxígeno; sin embargo, este es el principal agente oxidante en los productos farmacéuticos. Estas degradaciones se suelen disminuir empaquetando los productos en una atmósfera inerte, utilizando materiales de empaque impermeables a los gases, y controlando el pH de la formulación; en otros casos, se utilizan agentes quelantes o antioxidantes. (Cocinero, 2019).

También se debe exponer el fármaco en forma sólida, para determinar los parámetros que cambiarán y no cambiarán en la molécula. Se deben considerar, en este caso, la estabilidad química y física. La estabilidad química implica que la molécula se degrada en otros productos. La estabilidad física implica cambios en la forma sólida, como un cambio de amorfo a cristalino o de una forma cristalina a otra. En el caso de los medicamentos, la FDA considera necesario investigar las posibles interacciones que puede tener la molécula del fármaco con los excipientes. (Sandmann, Newman y Knipp, 2019).

Compatibilidad de Principio activo-excipientes

Según Ramírez (2016), los excipientes, su concentración, y las características de estos, pueden influir en el rendimiento del producto farmacéutico o en su fabricación. Para esto es importante evaluar la compatibilidad que tienen los excipientes entre sí, y estos con el principio activo. La información sobre el rendimiento del excipiente puede ser utilizada para justificar su elección y la especificación del medicamento. El éxito en la formulación depende de una cuidadosa selección de excipientes, ya que estos facilitarán su administración, liberación y biodisponibilidad; además, ayudarán a proteger el fármaco de degradaciones. Estos estudios pueden realizarse con mezclas 50-50 de cada excipiente con el principio activo, en condiciones para acelerar las interacciones que puedan surgir, e identificarlas por métodos físicos o químicos.

Formulación del producto farmacéutico

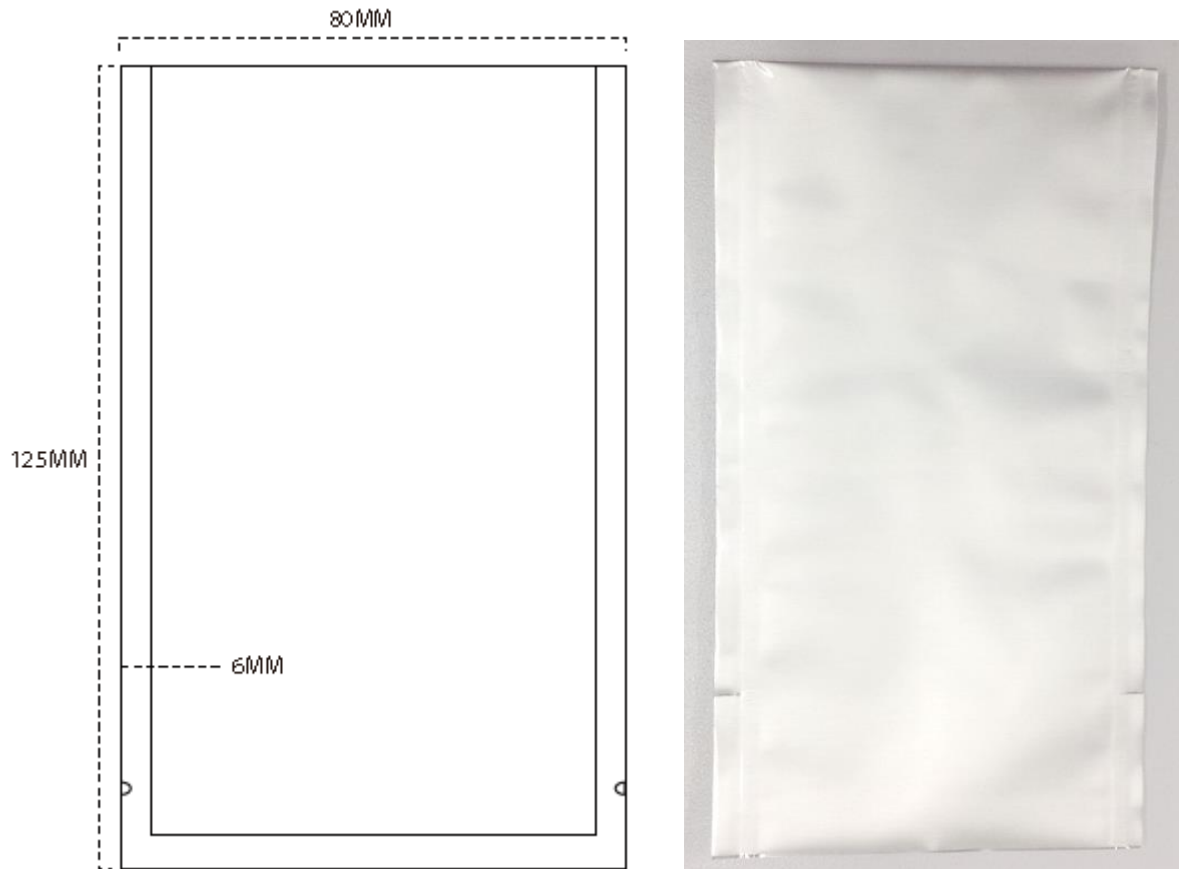
Este proceso debe, mediante un desarrollo racional, generar valor a nivel productivo, de manera que se generen formas farmacéuticas estables, con altos estándares de calidad, biodisponibles y escalables a nivel industrial. Dentro de la documentación que se debe generar durante el desarrollo del producto se encuentran: la fórmula maestra, el procedimiento de manufactura, el método de análisis validado y las especificaciones de control de calidad. Toda esta información técnica debe ser revisada, verificada y validada. (Ramírez, 2016).

Material de empaque

Actualmente, el envase de tipo *sachet* es muy utilizado en la industria farmacéutica, tanto para líquidos como para sólidos. Este es el que tiene contacto directo con el producto y lo protege del deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación; se

selecciona en función del grado de protección que requieren los componentes de la formulación. Este material de empaque se conforma de láminas de materiales que incluyen plásticos, papel o aluminio. Estos plásticos suelen ser flexibles, como el polipropileno biorientado, polietileno, PVC, poliéster y aluminio, por lo que el empaque toma la forma del producto que contiene. (González, 2017).

Figura 10. Bolsas de aluminio preformadas P600 utilizadas para el desarrollo del producto



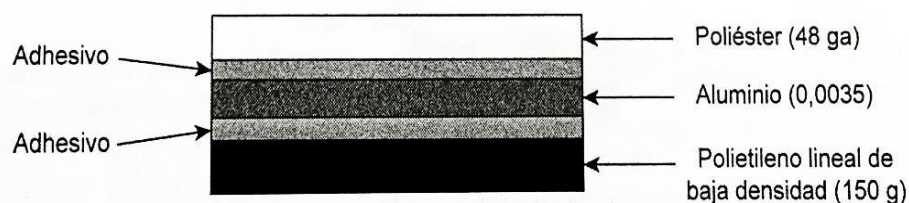
Nota: Elaboración propia (2020).

Es importante tomar en cuenta la selladora de *sachet*, diseñada para adaptar todo tipo de material de envase. Gracias a los dispositivos que controlan el tiempo, la presión y la temperatura de sellado, se garantiza que el producto queda sellado herméticamente. (González, 2017). Según el certificado brindado por el proveedor, el material utilizado, para el *sachet* de este producto, es una laminación de tres capas, poliéster, aluminio y polietileno de baja densidad, los cuales se encuentran unidos por medio de un adhesivo. En el proceso

de laminación, se unen en una primera etapa el aluminio y el polietileno, que posteriormente se unen con el poliéster en una segunda laminación.

El poliéster es una resina a base de tereftalato de polietileno; el adhesivo utilizado es un prepolímero de dos componentes en emulsión con resinas de poliéster uretano en una concentración del 50%, que cumple con la regulación de la F.D.A. para empaque farmacéutico. El polietileno coextruido es de baja densidad, con resinas homopolímeras y hexenos en fase gaseosa, que dan características muy estables e impermeabilidad. Por último, el aluminio es de temple blando, no tóxico y compatible con drogas. Tiene un acabado mate por una cara y brillante por la otra, no transmite la luz y es impermeable. (QUIMIFARMA, s.f.).

Figura 11. Estructura de material para sobres laminados



Nota: Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019).

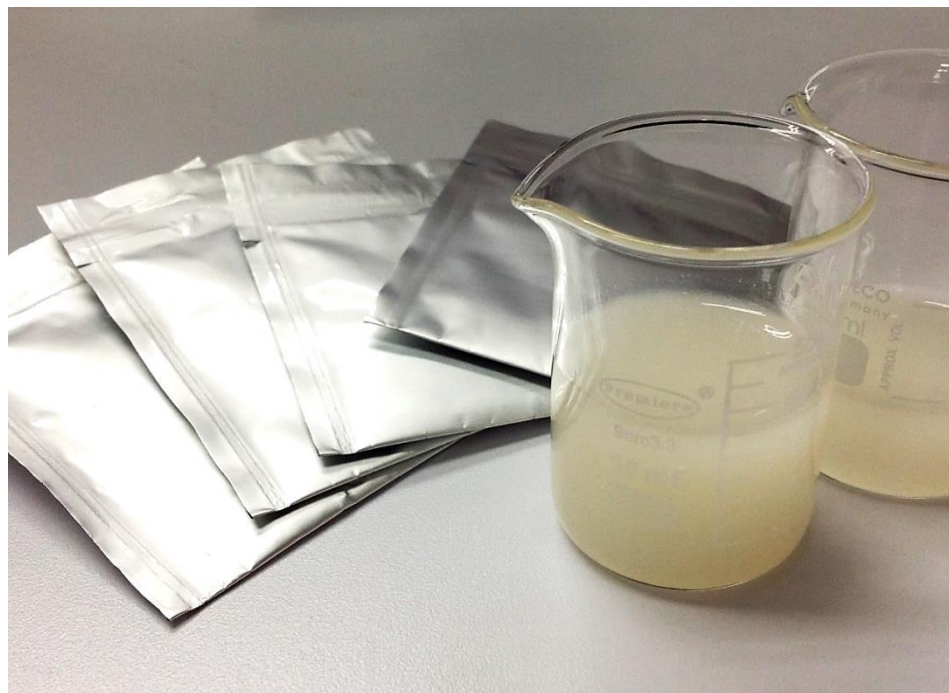
González (2017) establece que, entre las ventajas del uso de *sachets*, destacan la alta impermeabilidad contra gases, luz y humedad; su fácil almacenamiento, ya que solo se deben apilar; su bajo costo cuando el espesor es delgado; la información del producto se puede imprimir directamente en él, esto permite que sea más duradera; conduce bien la temperatura y, por lo tanto, se conserva más tiempo; es ligero y fácil de transportar. Dentro de las desventajas de este tipo de envase primario, menciona que estos se pueden deteriorar o deformar durante su manejo; el costo puede ser elevado, si el espesor es grueso; el consumidor no puede observar el contenido, y los líquidos pueden deteriorar el metal del empaque.

En el caso de un principio activo fotosensible, se debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable, por lo que, para comprobar esto, se debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial, que simulen condiciones normales, durante tres meses, con un análisis inicial y otro final. En el caso de la

suspensión desarrollada, como el material de empaque protege a los fármacos de la luz, se requiere únicamente la presentación de la documentación técnica que garantice esa protección. (COMIECO-LIX, 2011).

A nivel regulatorio, según la ICH, la elección y justificación del sistema de cierre de un envase debe ser discutida, según su uso previsto. Este debe ser adecuado para el almacenamiento y el transporte del producto, así como el mismo material de embalaje, de manera que se describan los estudios realizados para demostrar la idoneidad de este envase, tomando en cuenta las posibles interacciones que tenga el producto con este o la etiqueta. Para empaque primario, deben considerarse degradaciones y la compatibilidad con la forma de dosificar el producto y la seguridad. Cuando sea relevante, se deben justificar los materiales de empaque secundarios y, si se usa un dispositivo de dosificación (por ejemplo, pipeta cuentagotas, dispositivo de inyección de pluma, inhalador de polvo seco), es importante demostrar que esta dispensa una dosis reproducible y precisa bajo condiciones de prueba. (International Conference Harmonization, 2009).

Figura 12. Producto terminado en *sachet*



Notae: Elaboración propia (2020).

Control de calidad de medicamentos

Para Ramírez (2016), un atributo crítico de calidad es una propiedad física, química o microbiológica que asegura la calidad de un producto; para esto es necesario que esos parámetros se encuentren dentro de un límite establecido, en el cual se considera que el producto está conforme. Estos dependen de la forma farmacéutica e incluyen pruebas de apariencia, uniformidad de contenido, pH, tamaño de partícula, contenido microbiológico, entre otros atributos que el formulador considere importante valorar en el desempeño del producto.

Para Shargel y Yu (2016), la calidad de un producto farmacéutico incluye las propiedades biofarmacéuticas y fisicoquímicas, tanto del principio activo como del producto final, incluyendo su desempeño *in vivo*. Este rendimiento debe ser constante y predecible, para garantizar tanto la eficacia clínica como la seguridad. La calidad debe nacer desde el diseño del producto y mantenerse mediante un sistema de garantía y procedimientos establecidos para la fabricación del medicamento. El control de calidad permite tener certeza de que hay una alta probabilidad de que cada unidad, de un lote de medicamento, tenga características predecibles y funcione de acuerdo con su uso; es responsable de las pruebas que se realizan, desde la recepción de las materias primas, hasta la producción.

Algunos libros oficiales establecen análisis que se pueden utilizar para comprobar la calidad de los productos farmacéuticos. La Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019) establece una serie de pruebas, que denomina Pruebas Generales de Calidad de Productos, que las normas ICH recomiendan para asegurar que los productos farmacéuticos sean seguros y efectivos, al momento de la liberación del principio activo durante su vida útil. A continuación, se detallan las pruebas generales de calidad para suspensiones:

Identificación

Establece la identidad de los fármacos presentes en el producto farmacéutico, y deben ser específicos y lograr distinguir entre compuestos estructuralmente similares; es decir, deben ser específicos para los fármacos. A menudo se realizan por medio de espectroscopia infrarroja o espectroscopia Raman.

Valoración

Se utiliza para determinar el contenido de fármaco del producto farmacéutico. Esta prueba debe ser específica y estable. En algunos casos, corresponde a una prueba general ya establecida en la farmacopea; en otros casos debe desarrollarse una metodología.

Impurezas

Tanto el fármaco, como los excipientes de la formulación, pueden presentar impurezas del proceso, subproductos sintéticos y demás impurezas orgánicas e inorgánicas. Estas deben evaluarse según las monografías del fármaco o excipiente. En algunos casos resulta necesario monitorear degradaciones del fármaco o a causa del proceso de fabricación, como solventes residuales, metales pesados. COMIECO-XL (2006) define impurezas como sustancias ajenas a la fórmula cuali-cuantitativa. La presencia de estas en el producto terminado puede indicar el incumplimiento de las buenas prácticas de fabricación.

Propiedades fisicoquímicas

Incluyen pH, viscosidad, peso específico. Para los sistemas dispersos, es importante tomar en cuenta el potencial de sedimentación o separación de los componentes de la formulación; cualquier cambio físico en la fórmula debe ser fácil de revertir, por ejemplo, agitando antes de dosificar o administrar.

Tamaño de partícula

El tamaño de partícula puede tener un efecto importante en algunas formas farmacéuticas, sobre las velocidades de disolución, la biodisponibilidad, el resultado terapéutico y la estabilidad.

Uniformidad de unidades de dosificación

Los medicamentos requieren de un control exacto en el contenido de fármaco de cada unidad de dosificación, en todo el lote de producto. Se pueden demostrar mediante uniformidad de contenido o variación de peso. El primero se puede aplicar en todos los casos; la variación de peso se aplica cuando son soluciones contenidas en envases de dosis única, en la que se puede controlar el mezclado de las sustancias activas y excipientes y se asegure una distribución uniforme, cápsulas blandas, sólidos envasados en envases unitarios con o sin sustancias activas, liofilizados, además de cápsulas duras, tabletas con

cubierta y sin ella, que contengan más de 25 mg de producto activo, o que corresponda a más de un 25% en peso de la unidad de dosis o contenido de la cápsula.

Límites microbiológicos

En el caso de la suspensión desarrollada, los criterios se basan en la naturaleza del medicamento no estéril, y se establecen según el método de fabricación y la vía de administración. Una de las pruebas realizadas se denomina recuento microbiano, que permite el recuento cuantitativo de bacterias mesófilas y hongos que puedan desarrollarse en condiciones aerobias. La otra prueba corresponde a la de microorganismos específicos, la cual permite determinar la presencia limitada o ausencia de microorganismos más específicos bajo ciertas condiciones.

El criterio de aceptación para estas pruebas corresponde a un recuento total de microorganismos aerobios no mayor a 200 ufc/ ml para preparaciones acuosas para uso oral, y un recuento total de hongos filamentosos y levaduras no mayor a 20 ufc/ml, además de la ausencia total de *Escherichia coli* por mililitro de muestra.

Contenido de Conservante antimicrobiano

Las formas farmacéuticas no estériles pueden tener conservantes para protegerlas del desarrollo de microorganismos introducidos inadvertidamente, en el proceso de fabricación o después de este. En esta prueba, los organismos de desafío son los posibles contaminantes del producto farmacéutico.

También se llevan a cabo pruebas específicas, las cuales, para el caso de los líquidos, por lo general, se evalúan en productos monodosis, como las que se describen a continuación.

Volumen de entrega

Esta prueba aplica cuando la formulación líquida utiliza un envase multidosis.

Determinación de alcohol

Si la formulación líquida contiene una cantidad de alcohol, esta se debe cuantificar. Como se mencionó en apartados anteriores, a nivel regulatorio, para armonizar las pruebas que se deben realizar a las diferentes formas farmacéuticas, para controlar de manera efectiva su calidad, se encuentran establecidas en un Reglamento Técnico

Centroamericano, específicamente el RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para Uso Humano, Verificación de la Calidad.

En el RTCA 11.03.59:11, en el anexo 1, se establece que, para el registro de medicamentos cuyas monografías son farmacopeicas, debe presentarse la versión más reciente, que permitan evaluar la calidad del medicamento. En caso de medicamentos descritos en más de una farmacopea, se debe utilizar la que indique las especificaciones más actuales y completas. La suspensión desarrollada en este proyecto no cuenta con una monografía oficial para la combinación de principios activos utilizados; por lo tanto, se deben desarrollar métodos para evaluar la calidad del producto, basado en los requerimientos del RTCA 11.03.47:07.

Estos atributos de calidad evaluados incluyen características organolépticas, volumen de entrega, pH, densidad relativa o peso específico, viscosidad, identificación del (de los) principio(s) activo(s), uniformidad de unidades de dosificación, valoración, potencia, concentración o actividad del (de los) principio(s) activo(s), disolución (si aplica), impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas (si aplica) y recuento microbiano. (COMIECO-XLVII, 2008).

Desarrollo y validación de métodos de análisis

Un método analítico es la adaptación de una técnica analítica para la medición de un atributo. Un procedimiento analítico es una descripción detallada de los pasos que se deben llevar a cabo. Para poder aplicar un método analítico, puede incluir: características de la muestra, preparación de los estándares de referencia y reactivos, uso de los aparatos o instrumentos, preparación de la curva de calibración y fórmulas de cálculo. (COMIECO-XL, 2008).

Este puede ser oficial, estandarizado y validado, contenido en las bibliografías de referencias oficiales, como se mencionó en el apartado anterior, o no oficial, el cual es desarrollado por el fabricante para la verificación de la calidad de su producto. Estos deben contar con la evidencia documental, para asegurar que se obtienen resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos, con un alto grado de seguridad. Para obtener esta información, es necesario validar el método de análisis. (COMIECO-XL, 2008).

La validación de un método analítico es un procedimiento que se realiza para establecer, por medio de estudios laboratoriales, datos que demuestran científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático, y al azar, de un procedimiento, no solo dentro de la calibración, sino en el análisis de muestras reales. Es necesario validar procedimientos analíticos, químicos, físicos y microbiológicos. (COMIECO-XL, 2008):

Tabla 1. Parámetros de desempeño de los procedimientos microbiológicos

Parámetro de desempeño \ Tipo de prueba	Límite microbiano y detección de microorganismos patógenos	Esterilidad	Efectividad antimicrobiana
Efectividad del medio de cultivo (Promoción de crecimiento)	SÍ	SÍ	SÍ
Efectividad del método de neutralización de los agentes preservantes	SÍ	SÍ	SÍ

Nota: COMIECO-XL (2008).

Tabla 2. Parámetros de desempeño de los procedimientos analíticos físico-químicos

Parámetro de desempeño	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
	Principio(s) activo(s)	Prueba de límite cuantitativa	Prueba de límite cualitativa	Físicoquímico desempeño	Identificación
Exactitud	SÍ	SÍ	*	*	NO
Precisión	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO

Especificidad	SÍ	SÍ	SÍ	*	SÍ
Límite de detección	NO	NO	SÍ	*	NO
Límite de cuantificación	NO	SÍ	NO	*	NO
Linealidad	SÍ	SÍ	NO	*	NO
Intervalo	SÍ	SÍ	*	*	NO

*Puede requerirse, dependiendo de la naturaleza del ensayo.

Nota: COMIECO-XL (2008).

El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39: 06 Productos Farmacéuticos, Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos, establece los métodos analíticos que deben ser validados, y los parámetros que se deben evaluar, dependiendo de la categoría del método de análisis, como se puede observar en la tabla 2 y sus directrices son aplicadas tanto a métodos analíticos de control de calidad de medicamentos no oficiales, como a los oficiales; a estos últimos solo se les debe comprobar linealidad y precisión del sistema.

Según este reglamento, la categoría I corresponde a métodos para evaluar el contenido del (de los) principio(s) activo(s), incluyendo métodos químicos y microbiológicos. La categoría II se refiere a los métodos de determinación del contenido de impurezas o de valores límites para el control de impurezas cuantitativas o cualitativas, en las cuales se evalúan parámetros de desempeño distintos. La categoría III es la de las pruebas físicoquímicas de desempeño, como la disolución y, por último, la categoría IV corresponde a pruebas de identificación, las cuales, por lo general, se realizan por medio de una comparación entre la muestra y un estándar de referencia, utilizando diferentes técnicas analíticas o características del principio activo. (COMIECO-XL, 2008).

La Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019) define cada una de las características de desempeño analítico, que se recomiendan evaluar, con el fin de obtener la información para evaluar los métodos analíticos. A continuación, se detalla cada uno de ellos.

Exactitud

Se considera como exactitud, a la proximidad entre los resultados obtenidos en una prueba, comparados con el valor verdadero en el intervalo de trabajo. Se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada, con respecto a la cantidad de analito en la muestra. Según la ICH Q2, citada por la Farmacopea de los Estados Unidos de América, (2019), se refiere a la insesgadez, y recomienda realizar al menos nueve determinaciones sobre al menos tres niveles de concentración.

Según el Ministerio de Salud de Costa Rica (2014), existen diferentes maneras de determinar la exactitud:

Comparación con un método oficial, validado o estandarizado.

En este caso, la muestra se analiza mediante el método que se requiere validar y un segundo método validado. Para esta prueba se analizan seis muestras por replicado a la concentración de trabajo por ambos métodos, y se debe probar, por medio de un análisis de varianza del porcentaje de recuperación o del error relativo en porcentaje, si hay o no diferencia significativa entre los métodos comparados.

Adición estándar.

Se puede llevar a cabo con placebo, el cual se enriquece con estándar, o con muestra, cuando no es posible obtener un placebo, enriqueciendo por replicado las muestras con estándar, manteniendo constante la cantidad de muestra tomada y agregando cantidades variables del estándar. Las muestras se deben analizar por medio del método a validar. En caso de que se utilice placebo, se preparan muestras independientes enriquecidas a tres niveles de concentración diferentes (80, 100 y 120%) de la concentración de trabajo, por triplicado.

Tabla 3. Criterio de aceptación de exactitud

Concentración del analito	Criterio de aceptación
Ensayo	
1. Placebo enriquecido	1. Placebo enriquecido <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de recuperación esperado debe encontrarse entre el 98%-102%,

	<p>lo cual es equivalente a $\pm 2\%$ de error relativo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Al graficar la cantidad recuperada contra la cantidad adicionada, debe obtenerse un coeficiente de correlación de 1.00, una pendiente de 1.00, y el intercepto debe ser 0.00, lo cual puede ser corroborado estadísticamente. <p>2. Muestra enriquecida</p> <ul style="list-style-type: none"> Los porcentajes de recuperación obtenidos, deben encontrarse dentro del $100\% \pm 4S$, donde S es la mayor desviación estándar obtenida en la determinación de la precisión del método o del sistema. Al graficar la respuesta del ensayo (cantidad total encontrada), contra la cantidad de analito adicionada, la pendiente debe ser mayor o igual a 0.95, y el intercepto debe ser igual a la concentración inicial.
Trazas	
Sobre 100 ppb (ng/ L)	80%-100% de recuperación.
Menos de 100 ppb (ng/ L)	60%-110 % de recuperación.
Menos 1 ppb	70%-120% de recuperación.

Nota: Ministerio de Salud (2014).

Comparación de las curvas de regresión lineal de estándares con curvas de regresión lineal de placebos enriquecidos (métodos de curvas de respuesta relativa).

En este método, se preparan soluciones a diferentes niveles de concentración de placebo enriquecido (80, 100, 120%) y soluciones de estándares a los mismos niveles de concentración, se evalúa la regresión lineal de ambos grupos, y se lleva a cabo la comparación de las pendientes y los interceptos de ambas regresiones, para lo cual no debe existir interferencia causada por la matriz entre las muestras de placebo enriquecido y los estándares, y descartar el error sistemático si la razón de las pendientes es estadísticamente equivalente a 1.

Comparación de los resultados obtenidos de un estándar o material de referencia certificado.

Para esta prueba, se utiliza un material de referencia obtenido por algún proveedor o preparado en el laboratorio; este se analiza por replicado, mediante el método a validar, y se compara este resultado con el valor verdadero, de manera que este debe encontrarse entre el 98%-102% de recuperación o el 2% de error relativo.

Precisión

Es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a una muestra homogénea. Se expresa como desviación estándar y desviación estándar relativa. Se puede evaluar repetibilidad o reproducibilidad en condiciones normales de operación. Según la ICH Q2, citado por la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019), se recomienda realizar al menos nueve determinaciones sobre al menos tres niveles de concentración.

En el caso de la precisión, el Ministerio de Salud (2014) también propone diferentes maneras de evaluarla, repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. Esta se debe determinar mediante un número suficiente de alícuotas, que permitan calcular la desviación estándar y la desviación estándar relativa. Se recomienda realizar nueve determinaciones, en el intervalo del método en concentraciones de 80, 100 y 120%, con tres muestras independientes en cada nivel. También se puede evaluar, analizando al menos seis muestras independientes a la concentración normal de trabajo; por lo que, para evaluar tanto repetibilidad como precisión intermedia, la desviación estándar relativa debe ser menor o

igual al 2%, y en algunos casos igual o menor del 3%; en el caso de la reproducibilidad, esta puede ser 2 o 3 veces la repetibilidad.

Especificidad

También es conocida como selectividad. La ICH Q2, citada por la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019), la define como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de otros componentes de la matriz. Aplica para las pruebas de identificación, pruebas de pureza y valoraciones. El RTCA 11.03.39: 06 la define como la capacidad de evaluar, medir e identificar, simultánea o separadamente, de forma inequívoca, los analitos de interés, sin interferencias de impurezas, productos de degradación, compuestos relacionados, excipientes u otras sustancias presentes en la matriz de la muestra.

Esta puede verificarse dependiendo del tipo de análisis. Cuando la matriz de la muestra es variable, se recomienda que la especificidad se establezca para las diferentes composiciones o fuentes en forma independiente. Para los análisis de Tipo I, que incluyen potencia, disolución y uniformidad de contenido, según el Ministerio de Salud (2014), se pueden demostrar de la siguiente manera:

Comparación del comportamiento de la matriz o impurezas con respecto al comportamiento del estándar.

Para esta prueba se prepara una solución estándar de analito a la concentración esperada en el método de análisis, y una solución de matriz a la misma concentración relativa. Se lleva a cabo una comparación de las mediciones de ambas soluciones, y no debe presentar ningún tipo de señal que interfiera con la señal del estándar.

Comparación del comportamiento de muestra con respecto al comportamiento del estándar.

Para esta prueba se prepara una solución estándar del analito a la concentración esperada en el método de análisis, y una solución de muestra a la misma concentración. Se lleva a cabo una comparación de las mediciones de ambas soluciones, y no debe presentar ningún tipo de señal que interfiera con la señal del estándar.

Comparación del comportamiento de muestra enriquecida con matriz con respecto al comportamiento de estándar enriquecido con matriz.

Se prepara una solución estándar a la concentración esperada en el método analítico y una solución de muestra a la misma concentración, ambas enriquecidas con una cantidad equivalente de matriz, y se comparan las mediciones de ambas soluciones enriquecidas, las cuales deben comportarse lo más similar posible, de manera que se pueda evidenciar que la matriz no aporta ningún tipo de interferencia en la medición.

Comparación del comportamiento de muestras enriquecidas con analito con respecto al comportamiento de estándar enriquecido con analito.

Se prepara una solución estándar del analito a la concentración esperada en el método de análisis y una muestra a la misma concentración, ambas enriquecidas con analito. Se lleva a cabo una comparación de la muestra enriquecida y el estándar enriquecido, los cuales deben tener una concentración lo más cercana posible, lo que permite deducir que la matriz no aporta interferencias en la medición. Algunos autores recomiendan llevarlo a cabo al menos a cinco niveles de concentración, para determinar el grado de interferencia, dependiendo de la concentración de analito. Estos datos pueden obtenerse de la linealidad del método, utilizando la prueba de adición estándar.

Procedimientos adicionales para verificar la especificidad.

Pueden incluir ensayos de pureza de pico, cuando se cuenta con un detector de arreglo de diodos o con espectrometría de masas; reanálisis del pico, cuando el analito de interés es recogido y reanalizado bajo diferentes condiciones cromatográficas o con métodos sensitivos a la estructura del analito y por comparación de resultados obtenidos, cuando la muestra puede ser analizada por dos o más métodos de separación o de detección.

En el caso de los análisis de Tipo II, incluyen la determinación del contenido de impurezas o valores límites para el control de impurezas, el Ministerio de Salud (2014) propone:

Adición estándar de impurezas a la muestra.

En este método se utilizan patrones de impurezas, si es que se encuentran disponibles en el mercado. Las impurezas se deben agregar a la muestra a diferentes

concentraciones a la concentración de trabajo, y se debe demostrar que el contenido de impureza tiene una exactitud y precisión apropiadas para el método al límite de cuantificación.

Comparación de métodos.

Este método se utiliza en los casos en que no existen estándares de impurezas, donde la especificidad se demuestra comparando el método a validar, contra los resultados obtenidos mediante un segundo método, ya sea oficial o un método bien establecido. Las muestras deben almacenarse bajo condiciones extremas de luz, calor, humedad, hidrólisis ácida o básica, oxidación de acuerdo con la estructura química del analito, para determinar su susceptibilidad a la descomposición. Para el caso de las impurezas cuantitativas, se deben comparar los resultados de impurezas obtenidos por ambos métodos, o en su defecto, los perfiles de impurezas.

Para los análisis de Tipo IV, que son pruebas de identificación, se deben preparar:

1. Muestras que contengan el analito a identificar
2. Muestras que no contengan el analito (matriz)
3. Muestras sin analito, pero contaminadas con una sustancia de estructura similar
4. Solución de patrón de la sustancia a identificar, preparado a una concentración equivalente a las anteriores.

Y se deben obtener los siguientes resultados:

1. La solución 1 Identificación positiva
2. La solución 2 Identificación negativa
3. La solución 3 Identificación negativa.

Límite de detección

Se evalúa en las pruebas de límite. Se define como la mínima cantidad de analito en una muestra que puede ser detectada en una muestra por una única medición, pero no necesariamente debe ser cuantificada con un valor exacto. Es comúnmente expresado como concentración del analito; se determina mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito, estableciendo el nivel mínimo al que el analito puede

detectarse confiablemente. El Ministerio de Salud (2014) propone diferentes maneras, dependiendo del tipo de método:

Métodos no instrumentales.

Por comparación de blanco y blanco enriquecido a una sola concentración.

Se puede determinar realizando un análisis comparativo entre un blanco y muestras independientes de blanco, enriquecido con diferentes niveles de concentraciones conocidas de analito, de modo que con las muestras y el blanco se establezca el nivel mínimo al cual el analito puede ser realmente detectado. El blanco para el límite de detección del sistema es el solvente o solventes utilizados en el análisis. En el caso del método, el blanco está constituido por los solventes y la matriz de la muestra.

Métodos instrumentales.

Para los métodos oficiales casi nunca es necesario determinarlo, sin embargo, este debe ser más bajo que la especificación del método. Para determinarlo, se requiere el análisis de un número adecuado de muestras conocidas, con concentración cercana al límite de detección.

Por comparación de blanco y blanco enriquecido a una sola concentración.

Se preparan no menos de 10 blancos independientes y 10 blancos enriquecidos a la concentración más baja aceptada, y se llevan a cabo las mediciones de cada una, con las cuales se calcula la desviación estándar de los datos, la que debe ser diferente de 0 y se calcula según la siguiente fórmula:

$$LD = \text{Valor promedio del blanco} + 3S$$

Donde:

S: desviación estándar de la muestra enriquecida

Blanco enriquecido a una sola concentración.

En esta prueba se analizan y cuantifican al menos 10 soluciones de blanco enriquecidas o muestras enriquecidas a baja concentración donde se pueda tener un grado aceptable de incertidumbre. Se calculan el valor promedio y la desviación estándar de la siguiente manera:

LD= Concentración promedio obtenida para el blanco o la muestra enriquecida + 4.65 S

Comparación del comportamiento de blanco con blanco enriquecido a diferentes concentraciones.

Se preparan soluciones independientes de blanco y de blanco enriquecido a bajos niveles de concentración, cercanos al límite de detección, y se determina la concentración a la cual la señal del analito es igual a la señal del blanco (Ca) de las siguientes maneras:

1. $LD = Ca + 2 S$

Donde Ca es la concentración del analito determinada y S la desviación estándar del blanco.

2. Se construye una regresión lineal de los blancos enriquecidos para determinar el valor de la pendiente (m), el promedio y la desviación estándar, y se calcula el límite de detección de la siguiente manera:

$$L.D. = \frac{S_m - S_{bl}}{m}$$

Donde $S_m = S_{bl} + K S_{bl}$, que se puede determinar realizando 20-30 medidas del blanco, preferiblemente a lo largo de un período de tiempo extenso, S_{bl} = señal media del blanco, S_m = señal analítica mínima distinguible, S_{bl} = Desviación estándar del blanco, m = pendiente de la regresión lineal, K = múltiplo de la desviación estándar del blanco; los valores recomendados en la literatura son 2 o 3.

Determinación del corredor de error.

Para esta prueba se preparan de 7 a 10 soluciones, a tres niveles de concentración, y se construye el corredor de error a un nivel de confianza adecuado del 95%, graficando la concentración versus la señal obtenida, utilizando un programa estadístico apropiado.

Método de comparación Señal/Ruido.

La International Conference Harmonization describe, para métodos que dependen del ruido de fondo, comparar las señales de muestras con bajas concentraciones de analito a

diferentes niveles de concentración, contra las señales del blanco, donde el límite de detección corresponde a la concentración mínima a la cual el analito es detectado con una relación señal/ruido de 2:1 o 3:1.

Límite de cuantificación

Es característico de las valoraciones cuantitativas, como impurezas y productos de degradación. Es la mínima cantidad del analito en una muestra, que puede ser cuantitativamente con precisión y exactitud aceptable. Debe demostrarse que es lo suficientemente bajo, mediante el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito superiores e inferiores al nivel de cuantificación. (Ministerio de Salud, 2014). Se calcula según la naturaleza del método analítico:

Métodos no instrumentales.

Con muestras preparadas.

Se utilizan muestras de concentraciones conocidas de analito y se analizan según el método de análisis de prueba. El límite de cuantificación se define como la mínima concentración que puede ser cuantificada, con una precisión y exactitud aceptable, según la tabla 3.

Métodos instrumentales.

Con muestras preparadas.

Para este tipo de análisis, se procede igual que con los del tipo no instrumental.

Método de comparación de Señal/Ruido.

En este caso, se preparan muestras de concentración conocida a bajos niveles, de acuerdo con el método y, con ayuda de un blanco, se miden y comparan las señales de las soluciones preparadas, de manera que el límite de cuantificación se obtiene según los siguientes criterios:

1. Relación señal/ruido es 10:1
2. Relación señal/ruido es al menos 10 y la precisión de menos del 10%
3. Relación señal/ruido es mayor de 20 y la precisión menor del 5%.

Método de respuesta de línea base (cromatografía líquida o gaseosa).

La respuesta de la línea base es la medida de ruido como la fluctuación pico a pico más grande o la desviación más grande (positiva o negativa) en el cromatograma. Para medirlo, se prepara una solución blanco y se corre el cromatograma por un tiempo igual a 20 veces el ancho del pico obtenido para el analito. Se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$LC = 10 \times \text{Desviación mínima} \times \text{la pendiente de la curva de calibración.}$$

Donde la pendiente de la curva de calibración se obtiene del estudio de linealidad del método.

Método de la inyección doble de la muestra de analito.

Para esta prueba, se preparan muestras del analito a bajas concentraciones, se llevan a cabo dos corridas para cada solución y se calcula la concentración más baja del analito, a la que la desviación estándar relativa de las dos mediciones es $\leq 2\%$

Linealidad e intervalo

El Ministerio de Salud (2014), la define como la capacidad para obtener resultados proporcionales, ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en un intervalo dado según el método de análisis. El intervalo es la amplitud entre la concentración inferior y superior de analito, en la cual se puede determinar, con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad, el analito.

Tabla 4. Intervalos a los cuales deben validarse los métodos de análisis

Análisis	Intervalo de trabajo
Ensayo del principio activo.	80-120 % de la concentración de trabajo.
Determinación de impurezas.	50-120% de la especificación.
Ensayo de Uniformidad de contenido.	70-130% de la concentración de trabajo, o alguna modificación del mismo, dependiendo de la naturaleza de la forma dosificada.
Prueba de disolución	$\pm 20\%$ sobre la especificación, en el caso de

	la liberación controlada, en que existe una especificación mínima al inicio de la prueba y una máxima al finalizar, el intervalo debe ser menos un 20% de la especificación mínima y más 20% de la especificación máxima.
--	---

Nota: Ministerio de Salud (2014).

Para determinar la linealidad y el intervalo, se deben seguir los siguientes pasos:

Linealidad e intervalo del sistema.

Se preparan en forma independiente curvas de calibración de al menos 5 niveles de concentración, dentro de los intervalos establecidos según el tipo de análisis en la tabla 4, las cuales deben repetirse de forma independiente por lo menos 3 veces, para evaluar estadísticamente la regresión lineal del sistema. Se debe graficar la respuesta versus la concentración, verificando si hay datos atípicos mediante mediciones adicionales; se debe llevar a cabo un análisis de varianza de la regresión lineal, de manera que se pueda calcular el coeficiente de regresión (calcular por lo menos tres curvas independientes) y los residuos (valor real de la concentración-el cálculo por la ecuación de regresión para cada valor de X).

Linealidad e intervalo del método.

Se verifica de la misma manera que la linealidad del sistema. Se preparan en forma independiente curvas de calibración, de al menos 5 niveles de concentración, en este caso utilizando muestra o placebo enriquecido, dentro de los intervalos establecidos según el tipo de análisis en la tabla 4, las cuales deben repetirse de forma independiente por lo menos 3 veces, para evaluar estadísticamente la regresión lineal del sistema. Se debe graficar la respuesta versus la concentración, verificando si hay datos atípicos a través de mediciones adicionales, mediante un análisis de varianza de la regresión lineal, de manera que se pueda graficar y calcular el coeficiente de regresión (calcular por lo menos tres curvas independientes) y los residuos (valor real de la concentración-el cálculo por la ecuación de regresión para cada valor de X).

Se confirma que un método presenta linealidad, si en ambos casos se cumplen los siguientes criterios:

1. Homocedasticidad (la varianza es constante para todas las concentraciones)
2. El análisis de varianza de la regresión lineal debe demostrar:
 - a. El paso del intercepto por cero, mediante un Test T o mediante el intervalo de confianza con un α de 0.05
 - b. Una desviación no significativa con respecto a la regresión
3. Distribución aleatoria de los residuos (Tendencias sistemáticas son indicativas de no linealidad)
4. El coeficiente de correlación de la regresión lineal debe encontrarse entre 0.98 y 1.00, y el coeficiente de correlación al cuadrado debe ser mayor de 0.995.

Robustez

La Guía de Validación de Metodos Analíticos (2014), dice que la robustez es una medida de la capacidad del método de no ser afectado por pequeñas variaciones deliberadas. Permite establecer indicaciones de aptitud en condiciones normales de uso. Esta se puede determinar en la etapa del desarrollo del método. Cuando el método, o las condiciones analíticas son susceptibles a variaciones, es importante establecer una advertencia en el procedimiento analítico de parámetros de aptitud del sistema, que se deben evaluar para asegurar la validez del método cada vez que se utiliza.

Toda esta información recolectada, debe presentarse ante la autoridad reguladora, ya que es un requisito para realizar el registro del producto farmacéutico ante el Ministerio de Salud, según el RTCA 11.03.59:11 en el anexo 1; la documentación, que se debe presentar, incluye un informe del estudio de validación que contenga una descripción detallada del procedimiento analítico, la descripción de los parámetros de desempeño evaluados, la evaluación y cálculos estadísticos utilizados en la verificación de los parámetros de desempeño, un resumen de los resultados instrumentales obtenidos (áreas o absorbancias), un resumen de los resultados de la validación y las conclusiones, obligatoriamente en idioma español/castellano o debidamente traducida. Esta documentación puede ser rechazada si se detectan incongruencias técnicas, científicas o un soporte estadístico inadecuado de las conclusiones. (COMIECO-XL, 2006).

Cromatografía Líquida de Alta Resolución

Existen muchos tipos de cromatografía, desde cromatografía en y cromatografía de capa fina, que permiten únicamente la evaluación cualitativa de analitos en altas concentraciones, hasta la cromatografía líquida y la cromatografía gaseosa, las cuales son técnicas que requieren más experiencia técnica, pero permiten la identificación y cuantificación de una gran variedad de xenobióticos con bajos límites de detección. (Grunbaum y Rainey, 2019).

Figura 13. Vista general del Cromatógrafo líquido utilizado en el desarrollo del proyecto



Nombre del equipo	Cromatógrafo líquido
Marca	Shimadzu
Fabricante	Shimadzu Corp.
Modelo	Prominence-i LC-2030 Plus
Número de Serie	L21435750158

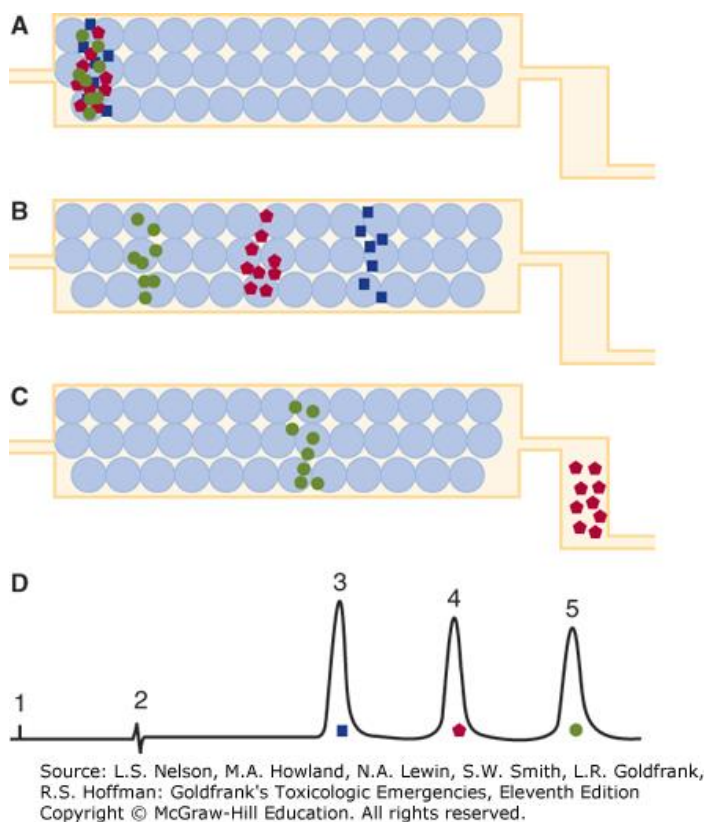
Nota: Manual de usuario (2020).

Según la Farmacopea de los Estados Unidos de América (2019), es una técnica de separación basada en una fase estacionaria y una fase móvil. La separación de componentes

se da por medio de procesos de partición, adsorción o intercambio iónico, dependiendo del tipo de fase estacionaria que se utilice. La fase móvil es un disolvente o una mezcla de disolventes definidos en la monografía individual del producto.

Consta de una columna llena de partículas sólidas, que soportan la fase estacionaria. La fase móvil, que contiene el analito, atraviesa el sistema con ayuda de una bomba de alta presión. Mientras más pequeñas sean las partículas, el empaquetamiento va a ser más denso, por lo que el área de contacto aumenta permitiendo una mejor eficiencia y resolución de esta, con una mayor resistencia al flujo, lo que genera una mayor presión de bombeo. En fase reversa, los analitos que son más afines a la fase móvil, eluyen primero a través de la columna, llegando primero al detector y apareciendo primero en el cromatograma. (Grunbaum y Rainey, 2019).

Figura 14. Cromatografía líquida de alta resolución



Nota: Grunbaum y Rainey (2019).

En la imagen anterior, se inyectó una mezcla de tres compuestos en una columna empacada con esferas de fase inversa. El compuesto más hidrofílico se mueve más

rápido que el compuesto hidrofóbico. El compuesto de polaridad intermedia en la imagen 13.C ha alcanzado la celda de detección, donde absorbe la luz dirigida a través de la celda y genera una señal proporcional a su concentración y, como se observa en la ilustración, al cromatograma. Los picos emergentes más tarde son típicamente más anchos y más cortos debido a más tiempo para que las fuerzas difusivas extiendan las moléculas. Los cambios que se les realicen, a estos sistemas cromatográficos, se deben analizar tomando en cuenta la aptitud del sistema, establecida en el desarrollo del método. (Grunbaum y Rainey, 2019).

Las ventajas de la HPLC incluyen la capacidad de identificar y cuantificar múltiples xenobióticos y sus metabolitos en una sola muestra. En comparación, un método de inmunoensayo proporcionaría una sola medición, que sería incapaz de discriminar entre xenobióticos relacionados (falta de especificidad) o incapaz de identificarlos por completo (falta de sensibilidad). Por otro lado, las desventajas incluyen instrumentación relativamente costosa, con preparación compleja de muestras, que requiere experiencia especializada para diseñar y ejecutar. (Grunbaum y Rainey, 2019)

Estas pruebas se utilizan para verificar si el sistema cromatográfico es adecuado para el análisis que se pretende efectuar. Los factores que pueden afectar el comportamiento cromatográfico incluyen composición, fuerza iónica, temperatura, pH de la fase móvil, velocidad de flujo, dimensiones de la columna, temperatura de la columna y presión, características de la fase estacionaria, como tamaño de partícula, entre otros. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2020).

Estudios de estabilidad

La estabilidad se define como la capacidad de un producto o un principio activo de mantener sus propiedades originales por un determinado tiempo, dentro de las especificaciones de calidad establecidas. Los estudios de estabilidad se les realizan, a los medicamentos, para obtener información sobre su procesamiento y almacenamiento. Pueden ser estudios acelerados de estabilidad, donde se trata de aumentar la tasa de degradación química o física del producto o principio activo, exponiéndolo a condiciones extremas de almacenamiento, o estudios de estabilidad a largo plazo. Estos permiten conocer parámetros cinéticos de degradación y predecir el periodo de validez del producto en condiciones normales de almacenamiento en su envase primario original. En los estudios

de estabilidad, la potencia es considerada indicadora de esa estabilidad, y se cuantifican los productos de degradación, para poder respaldar la pérdida de esta potencia. (COMIECO-LIX, 2011).

La estabilidad de un producto farmacéutico implica la evaluación de la estabilidad química, física, y el desempeño del producto con el paso del tiempo. La estabilidad química, que tiene la matriz de la fórmula, permite respaldar la fecha de caducidad de las formas farmacéuticas preparadas comercialmente, y la asignación de una fecha límite de uso para una forma farmacéutica preparada magistralmente. (Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2019). Este periodo provisional no puede ser mayor a dos años, si se establece con los datos provenientes del estudio de estabilidad acelerado en el material de envase que se utilizará en la comercialización del producto, y es aplicable a productos nuevos, no comercializados. (COMIECO-LIX, 2011).

Para Cocinero (2019), para poder garantizar que un paciente recibe la dosis adecuada de un medicamento, independientemente de su forma farmacéutica, es importante conocer la tasa de degradación de este. El tiempo que el medicamento permanece estable está determinado por factores inherentes y externos, que incluyen propiedades físicas como pH, pKa, solubilidad y disolución, interacciones de excipientes y temperatura, ya que el fármaco puede cambiar o descomponerse a nivel molecular por cambios en la energía, que puede ocasionar ruptura de los enlaces moleculares, tanto del principio activo como de los excipientes, como resultado de la exposición del medicamento a una temperatura de almacenamiento más elevada durante la formulación, o a otro factor.

Es, por esta razón, que los formuladores determinan las condiciones óptimas para la estabilidad a largo plazo de un medicamento, mientras este se encuentra en proceso de desarrollo, con ayuda de la cinética química, la cual se ocupa de la estabilidad de las drogas y el modo de acción de su degradación: cuánto, cómo y por qué cambian las tasas de degradación, cómo se mide el cambio y los factores externos que causan efectos deseados o no deseados. (Cocinero, 2019).

García, Campoverde y Jaramillo (2015) reconocen la importancia de conocer el proceso oxidativo de degradación de un producto desde el diseño, para elegir el proceso tecnológico más adecuado, con el propósito de evitar degradaciones durante su vida útil;

generalmente se utilizan métodos como la remoción de oxígeno de la formulación, adición de antioxidantes, complejantes y regulación de pH. Además, el envase del producto debe necesariamente proteger al fármaco de la luz.

La estabilidad se puede predecir con errores mínimos en el período de eficacia, con estudios de la droga en Solución y Suspensión, en condiciones de estabilidad acelerada, utilizando métodos analíticos adecuados; como ya se ha mencionado, deben ser específicos, no solo para el principio activo, sino que también lo deben ser para los productos de degradación, exactos y con una sensibilidad apropiada. Con el vencimiento del producto, se ven afectadas sus propiedades químicas, relacionadas con potencia y degradaciones físicas, como apariencia, uniformidad, disolución, color, microbiológicas, así como la resistencia al crecimiento bacteriano, terapéuticas, relacionadas con su biodisponibilidad y toxicológicas, que se pueden aumentar con el paso del tiempo. (García, Campoverde y Jaramillo, 2015).

Todo lo relacionado con los estudios de estabilidad de medicamentos se encuentra establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano, el cual rige para todos los medicamentos importados o fabricados en el territorio de los países centroamericanos que forman parte, exceptuando suplementos dietéticos o nutricionales, magistrales, homeopáticos, radiofármacos y naturales medicinales.

Dentro de las variables de estos estudios, se pueden incluir altas temperaturas, elevadas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados obtenidos se complementan con los resultados de los estudios realizados en condiciones de almacenamiento normales, en los que se evalúan, principalmente, características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento. (COMIECO-LIX, 2011).

Para un medicamento, el estudio de estabilidad se lleva a cabo en condiciones controladas o aceleradas. En Costa Rica, las condiciones ambientales armonizadas, son las establecidas por la Organización Mundial de la Salud y la ICH, para la zona climática IV, con una temperatura y humedad relativa de $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ y $65\% \pm 5\%$ respectivamente. Establece que, para llevar a cabo los estudios de estabilidad, se deben realizar en tres lotes

piloto o tres lotes de producción, que cuenten tanto con la fórmula, como con el material de empaque sometido a registro. (COMIECO-LIX, 2011).

Dentro de los requerimientos establecidos en el reglamento, para presentar el estudio de estabilidad de un medicamento, se deben incluir los resultados de las pruebas realizadas según la forma farmacéutica. Es importante aclarar que las sustancias relacionadas o productos de degradación o ambas, se requieren, cuando la monografía lo establece. Los parámetros que se deben evaluar para soluciones y suspensiones son características organolépticas, concentración de principio activo, pH, límites microbianos, suspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada. (COMIECO-LIX, 2011).

Estos resultados analíticos no deben salirse de las especificaciones de estabilidad, para poder poner una fecha de caducidad tentativa, la cual se verá afectada si el producto ha sufrido cambios significativos durante la estabilidad, como una pérdida de potencia que está fuera de la especificación establecida para el producto, presenta productos de degradación o sustancias relacionadas que exceden el criterio oficial u otro establecido por el fabricante, el pH está fuera de especificaciones aceptadas por el fabricante, si el producto no cumple los parámetros de aceptación establecidos en el RTCA 11.03.47:07 de Verificación de la Calidad, si excede el límite microbiano. (COMIECO-LIX, 2011).

El estudio de estabilidad debe contar con el nombre comercial y genérico del producto, la forma farmacéutica y concentración del principio activo, el nombre del fabricante y país de fabricación, lote, tamaño del lote de producción, la fórmula cualitativa, fecha de inicio y finalización del estudio, las condiciones y conclusiones, indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento que debe tener el producto, firmadas por el profesional responsable del estudio de estabilidad. Se deben resumir los datos obtenidos de cada lote en el informe, lo que corresponde a potencia, preservantes, microbiología, parámetros de estabilidad física, impurezas, con las fechas de análisis y especificaciones. (COMIECO-LIX, 2011).

También deben indicarse los criterios de aceptación y disposición final, la descripción del material de envase y empaque primario, el sistema de envase-cierre, y la

metodología analítica validada de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

Estudios acelerados de estabilidad

Estos estudios pueden incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento. Se utilizan tanto para llevar a cabo el registro del producto, como para realizar modificaciones postregistro. Según lo establecido en el RTCA 11.01.04:10, las condiciones se pueden observar en la siguiente tabla:

Tabla 5. Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación

TIEMPO 6 MESES (180 DÍAS)	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
40 °C ± 2 °C con 75 % ± 5% de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas.	Inicial 90 días 180 días
40 °C ± 2 °C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	Inicial 90 días 180 días

Nota: COMIECO-LIX (2011).

Para armonizar las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad, la ICH (2006) propone una división de las condiciones ambientales en zonas climáticas, para establecer cómo se deben realizar las pruebas de estabilidad según el mercado destinatario, y las condiciones climáticas reinantes en la zona en que se usarán los productos farmacéuticos. En todo el mundo se distinguen las cuatro zonas climáticas siguientes:

Zona I: templada, en países del norte de Europa, con una temperatura de 21 °C y el 45% de HR.

Zona II: subtropical y mediterránea, con temperaturas de 25 °C, con humedad elevada, 60% de HR.

Zona III: cálida/seca, con una temperatura media anual de 30 °C y humedad relativa del 35%.

Zona IV: cálida /húmeda, que a su vez se divide en IVa y IVb:

Zona climática IVa: las condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad relativa de 30 °C \pm 2 °C, 65% \pm 5%, respectivamente.

Zona climática IVb: la temperatura y humedad relativa es de 30 °C \pm 2 °C y 75% \pm 5% respectivamente.

Cabe mencionar, que el reglamento menciona la posibilidad de realizar el almacenamiento a temperaturas más elevada, por ejemplo: 3 meses 45 °C-50 °C y 75% de Humedad Relativa para la zona IV, en 3 intervalos analíticos, a un tiempo menor o mayor de 90 días. A estas condiciones se les conoce popularmente como condiciones de almacenamiento superacelerado, las cuales son de vital importancia para el desarrollo de este proyecto. La autoridad reguladora permite iniciar el trámite de registro de un producto bajo estas condiciones, siempre que se realice de forma paralela el estudio de estabilidad en condiciones aceleradas; así como también solicita un estudio en condiciones a largo plazo para realizar la renovación del registro sanitario. Para líquidos y semisólidos, la humedad relativa controlada puede ser obviada en la realización del estudio. (COMIECO-LIX, 2011).

Si el medicamento no logra cumplir con el tiempo del estudio de estabilidad acelerado, a causa de la humedad o temperatura, es necesario realizar estudios de estabilidad a largo plazo durante el tiempo que se propone conservar o usar el producto, presentando resultados obtenidos al inicio y a los 12 meses, siempre con el compromiso de presentar los resultados finales obtenidos a los 2 años que dura el estudio. Cuando hay cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado, se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias. En este caso, en el estudio a presentar para el registro

del producto, se deben incluir los resultados de al menos 6 meses, del estudio con duración de un año. (COMIECO-LXVI, 2013).

Estudios de estabilidad a largo plazo

Se efectúan, de igual manera, con 3 lotes piloto o 3 lotes de producción en condiciones de almacenamiento de la OMS y de la ICH, por un período no menor al periodo de caducidad del producto. (COMIECO-LIX, 2011). Debe analizarse según se observa en la siguiente tabla.

Tabla 6. Frecuencia de análisis para estudios de estabilidad a largo plazo

PERIODO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
Primer año	Tiempo inicial, tiempo intermedio y 12 meses.
Segundo año	24 meses.
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.

Nota: COMIECO-LIX (2011).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de investigación

Según Hernández, Fernández & Baptista (2014), el enfoque cuantitativo es un enfoque secuencial y probatorio donde se miden variables en un determinado contexto; las mediciones (datos numéricos) se obtienen por medio de procedimientos estandarizados y aceptados por la comunidad científica, que son analizados mediante métodos estadísticos, y se extraen conclusiones con ayuda de lo que ya se ha investigado anteriormente, en el desarrollo del marco teórico.

Estos autores aclaran que una investigación de tipo cuantitativa debe ser objetiva y generalizar los resultados de una muestra a una población; busca que los estudios efectuados puedan replicarse para confirmar y predecir fenómenos, buscando regularidades y relaciones causales entre elementos, con el fin de formular y demostrar teorías. Cabe destacar que es necesario registrar y analizar estos eventos para demostrar qué tan bien se adecúa el conocimiento a la realidad objetiva, y muchas veces documentar constituye un propósito central en los estudios cuantitativos.

En la industria farmacéutica, el desarrollo de un producto nuevo implica una exhaustiva revisión bibliográfica, y la ejecución de diversas pruebas experimentales, que involucran la generación de datos numéricos en cada una de las etapas del proceso de formulación. Estos datos se convierten en estadísticas, las cuales son necesarias para poder llevar a cabo un adecuado análisis de los resultados obtenidos posteriormente, en el estudio de estabilidad y pruebas de control de calidad realizadas, con los cuales el investigador puede tomar decisiones importantes y extraer conclusiones.

Diseño de investigación

Según Hernández *et al.* (2014), el diseño experimental se fundamenta en el enfoque cuantitativo, en el análisis estadístico y en el paradigma deductivo. La presente investigación tiene un diseño experimental; su desarrollo se lleva a cabo en condiciones controladas de laboratorio, de manera que se puede monitorear cómo influyen ciertas variables identificadas y definidas del proceso, en la formulación y estabilidad del producto.

Exploratorio.

Para Hernández *et al.* (2014), este tipo de investigación abarca nuevas perspectivas de temas poco estudiados; tiene la finalidad de generar nueva información, al profundizar en el problema de la investigación y ser una fuente de conocimiento para investigaciones futuras. Para el caso de este trabajo de investigación, la fórmula desarrollada corresponde a una suspensión oral con efecto antiinflamatorio y relajante muscular, donde, si bien existen en el país patentes que combinan principios activos de estas familias farmacológicas, o que incluso combinan los mismos fármacos, no hay un producto disponible en la misma forma farmacéutica, lo que lo convierte en un producto novedoso.

Explicativo.

Los estudios explicativos no describen conceptos o fenómenos y no establecen relaciones entre conceptos; más bien su objetivo es explicar las causas de los eventos y fenómenos físicos o sociales; explicar por qué ocurre un fenómeno, en qué condiciones se manifiesta y por qué se relacionan dos o más variables. (Hernández *et al.*, 2014). Los datos obtenidos en cada una de las pruebas realizadas, para llegar a la fórmula cuali-cuantitativa definitiva del producto, y los análisis realizados durante el estudio de estabilidad, con el análisis científico adecuado, pueden demostrar la capacidad que tiene el producto formulado o los principios activos de mantener las propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas. (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2010).

Cuadro de Operacionalización de Variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
<p>Formular un producto farmacéutico con efecto antiinflamatorio y relajante muscular, que cumpla con lo solicitado por el Comité de Productos Nuevos de la empresa, y con lo establecido por el Ministerio de Salud de Costa Rica.</p>	<p>Producto farmacéutico.</p>	<p>Toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, destinada al diagnóstico, prevención, tratamiento, alivio o cura de enfermedades o síntomas asociados a ellas en los seres humanos. (Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano (2010).</p>	<p>Porcentaje de valoración. Tiempo de retención. Porcentaje de suspendibilidad. Porcentaje de cumplimiento en cuanto a las características de apariencia. Cantidad de gramos por cada mililitro de suspensión. Cps de Viscosidad. Unidades de pH.</p>	<p>Certificado de Análisis de Producto Terminado.</p>
<p>Elaborar un método de análisis para la fórmula farmacéutica desarrollada, con el fin de que incluya las pruebas de estabilidad y verificación de la calidad que solicita el Reglamento Técnico</p>	<p>Método analítico.</p>	<p>Adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado, en la cual se identifican los recursos materiales y el procedimiento analítico. (Reglamento Técnico Centroamericano, 2006).</p>	<p>Porcentaje de valoración. Tiempo de retención. Porcentaje de suspendibilidad. Porcentaje de cumplimiento en cuanto a las características de apariencia. Cantidad de gramos por cada mililitro de suspensión. Cps de Viscosidad.</p>	<p>Certificado de Análisis de Producto Terminado.</p>

Centroamericano.			<p>Unidades de pH.</p> <p>Porcentaje de inhibición de los antimicrobianos.</p> <p>Cantidad de mililitros que se entregan.</p> <p>Porcentaje de pérdida de peso.</p> <p>Porcentaje de preservantes.</p> <p>Porcentaje de contenido en cada unidad de dosificación.</p>	
<p>Validar el método de análisis desarrollado, según lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos y la Guía de Validación de Métodos Analíticos propuesta por el Ministerio de Salud de Costa Rica.</p>	Método analítico.	<p>Adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado, en la cual se identifican los recursos materiales y el procedimiento analítico. (Reglamento Técnico Centroamericano, 2006).</p>	<p>Linealidad e intervalo: coeficiente numérico de correlación en un intervalo de concentraciones establecido.</p> <p>Precisión: porcentaje de desviación estándar relativa.</p> <p>Exactitud: porcentaje de recuperación en muestras estandarizadas.</p> <p>Especificidad: porcentaje de interferencias.</p>	<p>Hoja de cálculo de validación de métodos de análisis.</p>
Comprobar la	Estabilidad	El Reglamento Técnico	Porcentaje de valoración.	Certificado de Análisis de

<p>estabilidad fisicoquímica de tres lotes piloto del producto desarrollado, mediante el estudio de estabilidad en condiciones superaceleradas durante tres meses.</p>	<p>fisicoquímica.</p>	<p>Centroamericano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano (2010), define la estabilidad como la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad, en este caso, establecidas para la zona climática IV.</p>	<p>Tiempo de retención. Porcentaje de suspendibilidad. Porcentaje de cumplimiento en cuanto a las características de apariencia. Cantidad de gramos por cada mililitro de suspensión. Cps de Viscosidad. Unidades de pH. Porcentaje de eficiencia de los antimicrobianos. Cantidad de mililitros que se entregan en una unidad de dosis. Porcentaje de pérdida de peso. Porcentaje de preservantes.</p>	<p>Producto Terminado.</p>
<p>Examinar los datos del informe de estabilidad, con el fin de cumplir con lo requerido por el departamento de Asuntos Regulatorios, para llevar a cabo la solicitud de registro sanitario del</p>	<p>Informe de estabilidad.</p>	<p>Documento que debe presentarse ante el Ministerio de Salud, el cual contiene los resultados de las pruebas exigidas, para sustentar el período de validez solicitado, con base en la información contenida en el registro del estudio de estabilidad correspondiente. Debe indicar, también, toda la</p>	<p>Porcentaje de valoración de suspendibilidad Porcentaje de cumplimiento en cuanto a las características de apariencia Cantidad de gramos por cada mililitro de suspensión. Cps de Viscosidad.</p>	<p>Certificado de Análisis de Producto Terminado</p>

producto ante el Ministerio de Salud de Costa Rica.		información básica acerca del estudio, en conformidad con lo indicado en este reglamento.	Unidades de pH. Porcentaje de eficiencia de los antimicrobianos. Cantidad de mililitros que se entregan en una unidad de dosis. Porcentaje de preservantes. Cantidad de unidades formadoras de colonias por mL de suspensión.	
---	--	---	---	--

Nota: Elaboración propia (2020).

Procedimientos y recursos.

Para el desarrollo del proyecto de investigación se consultaron los siguientes procedimientos e intructivos:

- Procedimiento para desarrollo y formulación de productos.
- Procedimiento de Desarrollo de Métodos Analíticos.
- Instructivo de Validación de Métodos de Análisis.
- Procedimiento de Estudios de estabilidad.

Los recursos utilizados en el desarrollo de las pruebas y la fabricación de los lotes piloto, tales como materias primas vigentes, cristalería de laboratorio, equipos de fabricación, instrumentos analíticos debidamente calibrados, reactivos de alta calidad, material de empaque, entre otros, fueron facilitados por Laboratorio Raven S.A. para llevar a cabo la formulación del producto farmacéutico.

La recolección de los datos se hizo a través de pruebas de laboratorio, utilizando los formularios establecidos en cada uno de los procedimientos anteriormente mencionados, de manera que al finalizar el estudio de estabilidad, se cuenta con una recopilación de toda la información relacionada al producto, como lo es la fórmula cuali-cuantitativa, certificados de análisis de cada tiempo, cuadros de resultados, conclusiones, etc., que son necesarias para el registro del producto ante el Ministerio de Salud.

Instrumentos.

Certificado de Análisis de Producto Terminado: es un formulario estandarizado, donde digita la información analítica obtenida cuando se analiza el producto terminado; en este formulario se colocan resultados instrumentales, que alimentan un informe de análisis, el cual contiene las especificaciones de cada una de las pruebas analíticas realizadas al producto, y se puede observar si estas cumplen o no con el criterio establecido.

Hoja de cálculo de validación de métodos de análisis: es un formulario estandarizado, en el cual se digita la información analítica obtenida en la validación del método de análisis y los resultados instrumentales, que se analizan estadísticamente y deben cumplir con los criterios establecidos en la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Ministerio de Salud de Costa Rica y en el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Antes de iniciar con el análisis de los resultados, es necesario comprender que algunos aspectos relacionados con el proceso de fabricación, fórmula cualicuantitativa del producto y nombre de los principios activos, serán omitidos; de manera que se cumpla con los objetivos del presente trabajo de investigación, sin comprometer los acuerdos de confidencialidad que se establecieron con la empresa antes de dar marcha al proyecto. En adelante, al principio activo con actividad antiinflamatoria se le denominará “Compuesto A”, así como al principio activo con actividad relajante muscular se le llamará “Compuesto R”.

Para este proyecto, se formuló una suspensión oral, unidosis, sabor banano-vainilla, con propiedades antiinflamatorias y con efecto relajante muscular, que se presenta como un *sachet*, flexible, multicapa, compuesto por polietileno, aluminio y poliéster, en forma de “boli” para que el paciente lo pueda ingerir más fácilmente, con características estables térmica y químicamente, lo que lo convierte en un material resistente y altamente impermeable, que no permite el ingreso de luz, o intercambio gaseoso; por lo tanto, es un excelente material de empaque primario para principios activos inestables.

Para fines de esta investigación, lo que corresponde a la discusión y el análisis de los resultados obtenidos, se desarrollará por objetivo específico, de manera que se pueda ilustrar, adecuadamente, el proceso que conlleva el desarrollo de un producto farmacéutico, desde la perspectiva de los departamentos de Investigación y Desarrollo y Control de Calidad.

En relación con el primer objetivo específico, sobre la formulación del producto farmacéutico con efecto antiinflamatorio y relajante muscular, que cumpla con lo solicitado por el Comité de Productos Nuevos de la empresa, y con lo establecido por el Ministerio de Salud de Costa Rica, se debe indicar que, una vez que este comité investiga y establece las necesidades del mercado con respecto al producto y la factibilidad que tiene este para la compañía, el primer paso en el desarrollo del medicamento es realizar estudios de preformulación. Estos estudios permiten establecer fórmulas viables que son puestas a prueba para asegurar que en la fabricación de los lotes, los cuales serán sometidos al

estudio de estabilidad, la probabilidad de éxito sea alta, de manera que, si se puede probar que el producto resulta estable, se procede a realizar la solicitud de registro sanitario.

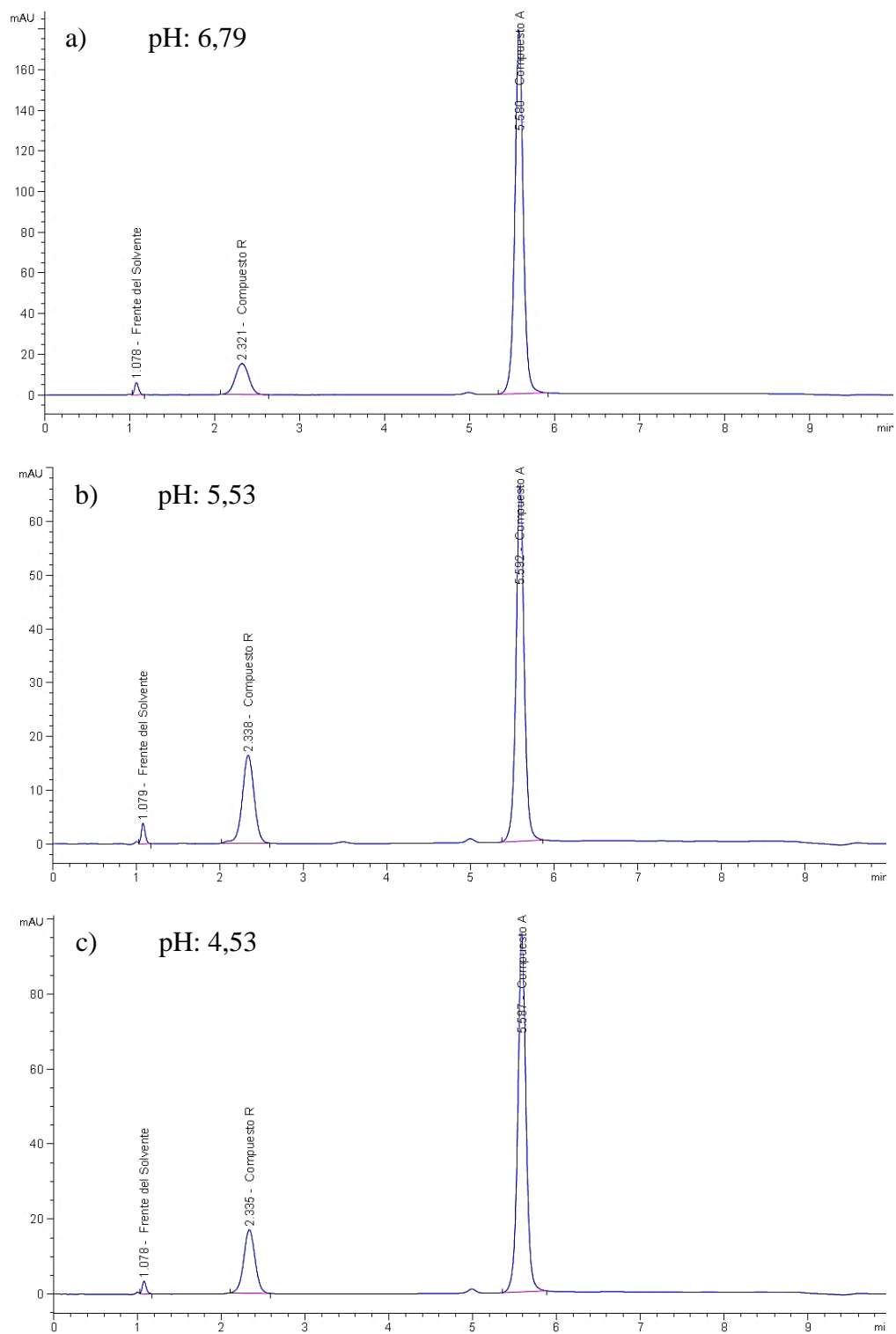
Preformulación de la suspensión

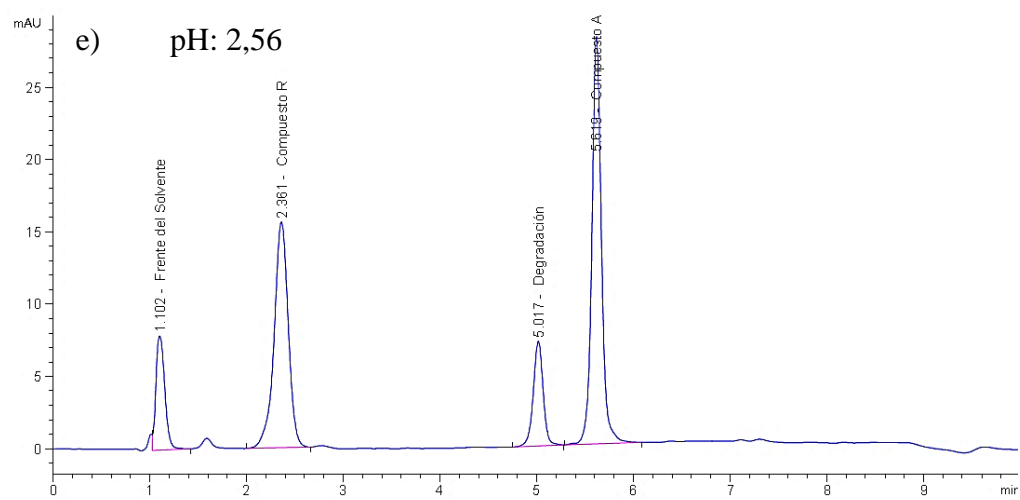
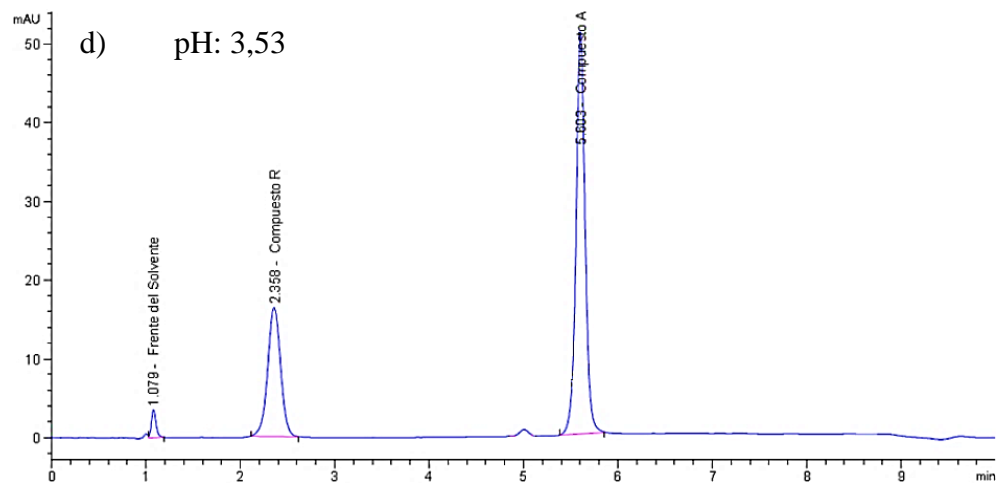
Para la formulación de un medicamento, es de suma importancia conocer, antes de iniciar, las características de todos los materiales que se van a utilizar. Para el caso de una suspensión, es indispensable tener en cuenta el comportamiento de los principios activos en solución, ya que, idealmente, estos deben permanecer insolubles y estables en el medio líquido que compone la forma farmacéutica, y con ayuda de excipientes, mantenerlos suspendidos uniformemente a través del tiempo, no disueltos.

Para lograr esto, fue necesario establecer su punto isoelectrico, disminuyendo el pH de una solución acuosa que contiene ambos fármacos, con ayuda de ácido cítrico, hasta precipitar los componentes. Se observó que la solución genera turbidez al disminuir el pH por debajo de 6. Esta turbidez aumenta, conforme se disminuye el pH. Por medio de cromatografía líquida, se logró evidenciar que la precipitación corresponde al Compuesto A principalmente, debido a que el pico, correspondiente a este compuesto, disminuye de tamaño en cada muestra, y no así el del Compuesto R. (Véase la figura 15(f)).

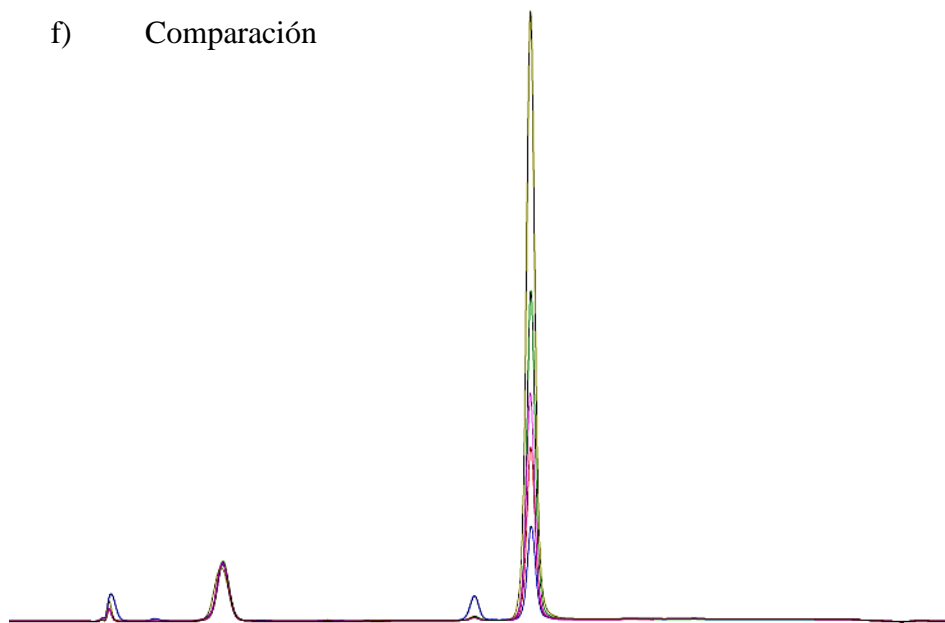
También se observa que, al reducir el pH por debajo de 3, se genera un pico secundario, como se muestra en la figura 15(e), la cual corresponde a un producto de degradación, en que la formación de este resulta indeseada cuando se desarrollan productos farmacéuticos, por lo que se decidió trabajar el pH entre 4 y 5.

Figura 15. Cromatogramas obtenidos al disminuir el pH de una solución acuosa que contiene Compuesto A y Compuesto R





f) Comparación



Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

Esta prueba realizada permitió, anticipadamente, establecer el orden correcto de incorporación de los principios activos a la formulación, pues se observó que, al adicionar el Compuesto A en el medio acuoso, el pH de la solución aumenta aproximadamente una unidad, y por eso se disminuyó el pH de la suspensión a 3,5 con ayuda de ácido cítrico, para que la probabilidad de que el medio provocara la degradación del Compuesto R fuera menor.

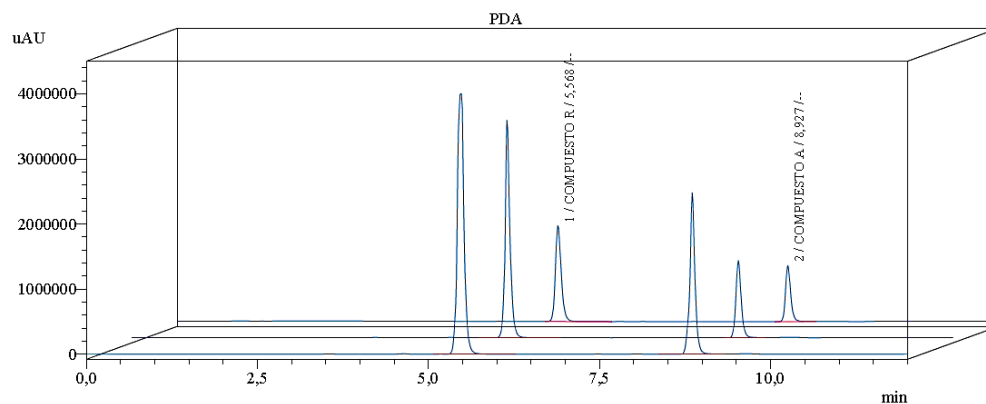
Es importante mencionar, que se encontró suficiente información bibliográfica, de fuentes confiables y estudios previos realizados en la compañía, sobre el comportamiento de los principios activos en diferentes condiciones; sin embargo, se llevó a cabo un desafío molecular, con el fin de recopilar mayor cantidad de información de los compuestos al extremar las condiciones a las que son expuestos, para forzar su hidrólisis, por medio de estrés químico y físico, y conocer, así, la mayor cantidad de degradaciones posible.

Para llevar a cabo el desafío molecular, se preparó una solución que contiene ambos compuestos (Compuesto A y Compuesto R) a una concentración de 1000 mg/l, pesando 50 mg de cada compuesto en un balón aforado de 50 ml, y utilizando agua destilada como diluyente. En un erlenmeyer de 125 ml, se colocó una alícuota de 5 ml de la solución madre de estándar a 1000 mg/l, 20 ml de agua destilada y se utilizó como solución de referencia; a otros 3 erlenmeyer se les agregó 0,5 ml de solución de ácido clorhídrico 0,1 N, 0,5 ml de hidróxido de sodio 0,1 N, y 0,1 ml de peróxido de hidrógeno al 30%.

Estas soluciones se colocaron en un Baño María a 90 °C, durante 60 minutos, para acelerar el proceso de hidrólisis de los fármacos. Se llevó a cabo un muestreo en el tiempo inicial; es decir, a tiempo cero; a los 30 minutos se realizó un segundo muestreo y, por último, a los 60 minutos. También se llevó a cabo el mismo procedimiento para una solución placebo, la cual no generó ninguna degradación. Esta información resulta de suma importancia para el estudio de estabilidad, ya que, si se generan degradaciones, se pueden descartar las que son por causa del placebo, para evitar relacionarlas con los principios activos y provocar el rechazo del producto.

En la figura 16, se puede observar que la solución de referencia, la cual fue expuesta únicamente a la temperatura del Baño María, no presentó formación de picos secundarios. También se observa que las áreas de los picos principales del cromatograma aumentaron de tamaño en cada muestreo, probablemente por la evaporación del diluyente utilizado en la preparación de las muestras, debido a las altas temperaturas.

Figura 16. Cromatogramas obtenidos en el desafío molecular para la solución de referencia



ID#1 Compound Name: COMPUESTO R ID#2 Compound Name: COMPUESTO A

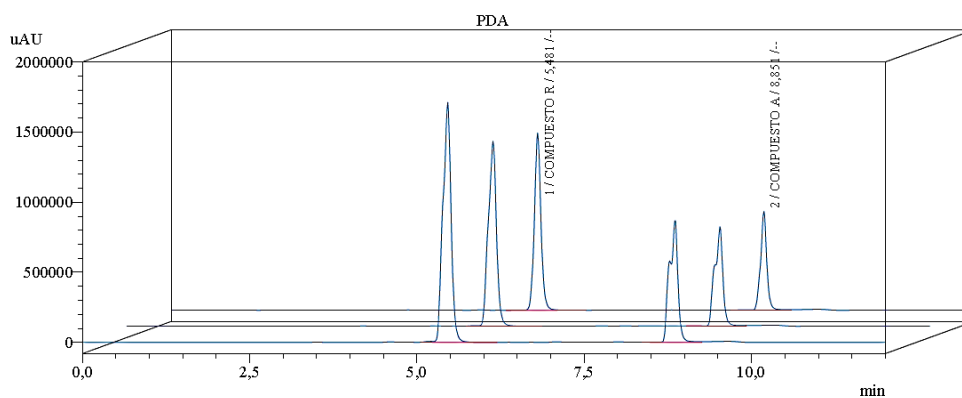
TR	Area
5,568	8780209
5,495	16310791
5,479	27168394

TR	Area
8,927	4511113
8,860	6434793
8,855	12951998

Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

En el caso de la hidrólisis alcalina, en la figura 17, se puede observar que, al igual que en la solución de referencia, no hay formación de picos secundarios en los cromatogramas de las muestras, y se observa el aumento en las áreas de los picos principales en cada muestreo que, como en el caso anterior, puede atribuirse, a la pérdida de diluyente por motivo de evaporación.

Figura 17. Cromatogramas obtenidos en el desafío molecular para la solución expuesta a hidrólisis alcalina



ID#1 Compound Name: COMPUESTO R

TR	Area
5,481	8539385
5,471	11163603
5,452	14566073

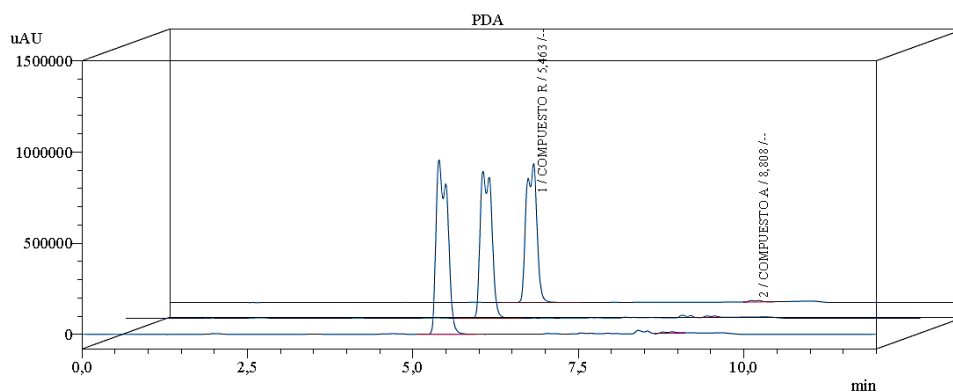
ID#2 Compound Name: COMPUESTO A

TR	Area
8,851	4556349
8,844	6004099
8,838	7656440

Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

Como se observa en la figura 18, por el pH final de la solución al incorporar el ácido clorhídrico 0,1 N, el pico correspondiente al Compuesto A desaparece de la cromatografía en todos los tiempos de muestreo realizados, debido a que este se precipita en medio ácido, y estas partículas quedan retenidas al pasar la muestra a través de un filtro de 0,45 μm . De igual manera que las anteriores, el pico correspondiente al Compuesto R, aumenta de tamaño conforme pasa el tiempo, a causa de la evaporación del diluyente.

Figura 18. Cromatogramas obtenidos en el desafío molecular para la solución expuesta a hidrólisis ácida

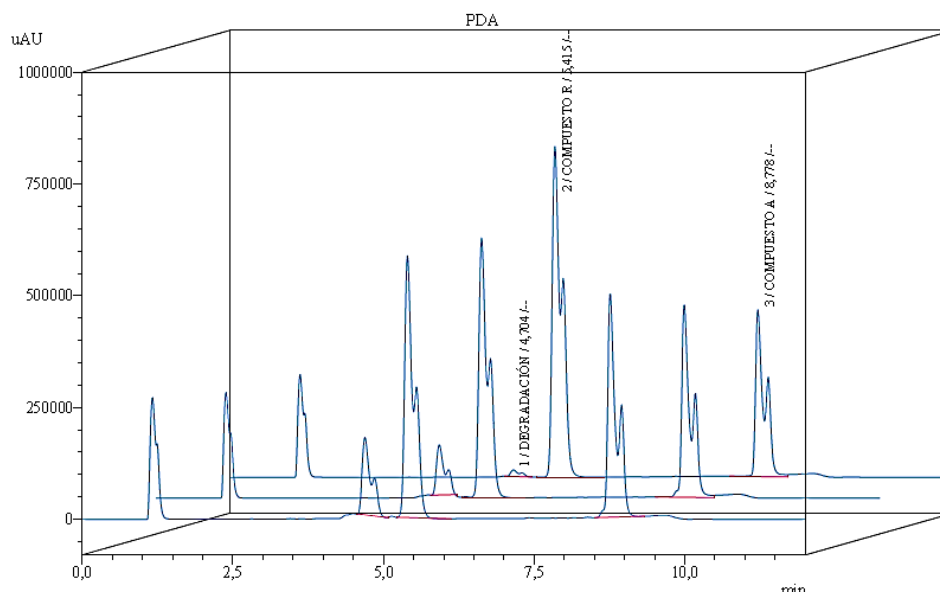


ID#1 Compound Name: COMPUESTO R		ID#2 Compound Name: COMPUESTO A	
TR	Area	TR	Area
5,463	8472387	8,808	89441
5,448	9702272	8,804	70592
5,441	11410540	8,918	79729

Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

Respecto a las muestras tratadas con peróxido de hidrógeno, estas dieron resultados importantes. Se observó que, conforme pasa el tiempo, el pico correspondiente al Compuesto A aumenta de tamaño, posiblemente por la evaporación del diluyente de la muestra; sin embargo, el Compuesto R pierde tamaño, y se genera un pico secundario, al cual se le asignó el nombre de degradación en el cromatograma de la figura 19. Este aumento de tamaño proporcionalmente a la disminución del tamaño del Compuesto R, lo que permite deducir que el Compuesto R es susceptible a la oxidación.

Figura 19. Cromatogramas obtenidos en el desafío molecular para la solución expuesta a oxidación



ID#1 Compound Name: COMPUESTO R ID#2 Compound Name: COMPUESTO A ID#3 Compound Name: DEGRADACIÓN

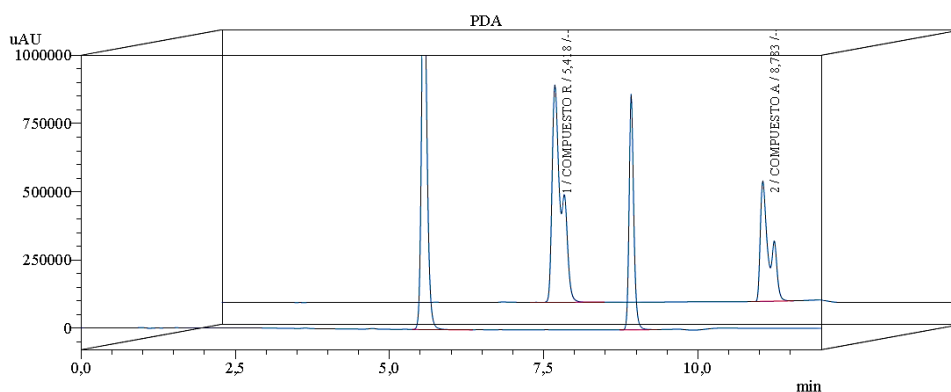
TR	Area
5,415	8131522
5,420	6307050
5,418	6224025

TR	Area
8,778	3986923
8,780	4659021
8,780	5225695

TR	Area
4,704	152801
4,702	1160445
4,696	1854592

Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

De igual manera, se llevó a cabo un análisis de la solución de referencia exponiéndola a la luz ultravioleta (longitud de onda corta), para observar el comportamiento de los fármacos ante la radiación UV. Como se observa en la figura 20, no se da la formación de picos secundarios en el cromatograma, aunque se logra ver una pequeña variación en las áreas de las muestras a tiempo cero y a los 60 minutos, que también podría deberse a cuestiones cromatográficas o inestabilidad del sistema.

Figura 20. Cromatogramas obtenidos para la solución expuesta a radiación UV

ID#1 Compound Name: COMPUESTO R ID#2 Compound Name: COMPUESTO A

TR	Area
5,418	8492396
5,568	8780209

TR	Area
8,783	4503636
8,927	4511113

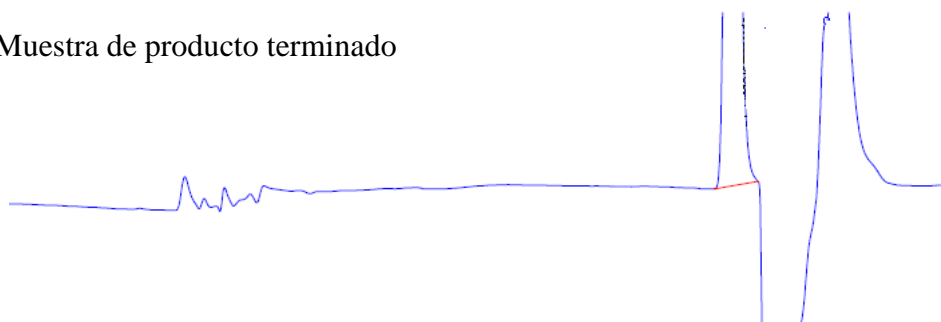
Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

A lo largo del desarrollo del producto y el estudio de estabilidad, y como prueba complementaria de preformulación, se utilizó el método de análisis de sustancias relacionadas de la materia prima del Compuesto R, para aplicarlo al producto terminado, realizando algunas mejoras en el método, de manera que se pudiera optimizar la cromatografía, para cuantificar posibles degradaciones o impurezas que se pudieran generar durante el estudio de estabilidad, o incluso en la fabricación del producto.

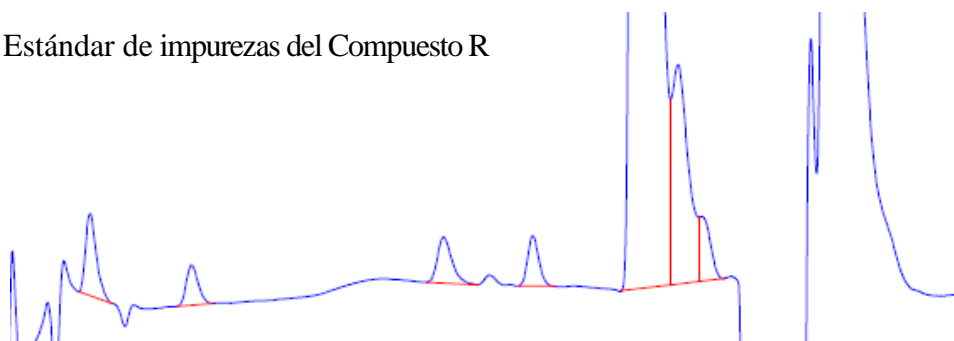
En la figura 21, se puede observar que no se generaron degradaciones, al comparar el cromatograma de las muestras con el cromatograma de los estándares de impurezas del Compuesto R y del Compuesto A.

Figura 21. Cromatogramas del método de sustancias relacionadas del producto terminado

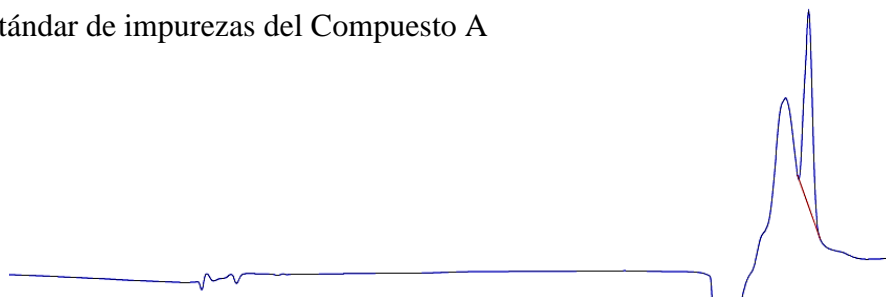
a) Muestra de producto terminado



b) Estándar de impurezas del Compuesto R



c) Estándar de impurezas del Compuesto A



Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

Formulación de la suspensión

Es importante, también, tener claro que la base para suspensión, utilizada en la formulación, debe cumplir con características técnicas, indispensables en la manufactura y subdivisión del producto, como la viscosidad, que resulta ser crítica, ya que la máquina de llenado requiere de una viscosidad adecuada para trabajar de manera correcta. Se requiere que el líquido tenga buena fluidez, de manera que permita que el sistema de émbolos, con el que trabaja la envasadora, llene la jeringa con el líquido; además, se debe tomar en cuenta que conforme aumenta la viscosidad de este, la fuerza necesaria para movilizar el émbolo es mayor, así como la presión que se genera en la jeringa, al expulsar el producto

de ella. La viscosidad se estableció utilizando un viscosímetro Brookfield, LV-3, en un rango que comprende entre 1000 y 10000 cps.

Para realizar estas fórmulas, se llevó a cabo una revisión bibliográfica, en la cual se obtuvo una fórmula para suspensión que contiene dióxido de silicio coloidal, que en adelante se denominará con el código P2019-192. Este código se compone por la letra P que hace referencia a “Prueba”, el año en que se realizó la prueba y un consecutivo. También se decidió utilizar la fórmula de un producto de la empresa, P2019-185, que tiene una buena apariencia y viscosidad, características que se pueden apreciar a simple vista, y que según los estudios realizados, ha demostrado ser estable a través del tiempo; a esta última se le realizaron mejoras que incluyeron ajustes en la viscosidad, al igual que las anteriores, y la eliminación de algunos excipientes. Estos cambios se tomaron como una tercera fórmula, denominada P2019-186.

A continuación, se detallan los excipientes que contiene cada una de las formulaciones propuestas, con el fin de ilustrar, de una manera más específica, las diferencias existentes entre cada una de ellas, e indicar la fórmula que se tomó como base para la suspensión desarrollada:

Tabla 7. Excipientes utilizados en las formulaciones de prueba propuestas

Componente	Función	Porcentaje recomendado	Código de la prueba		
			P2019-185	P2019-186	P2019-192
Agua purificada	Vehículo	c.s.p.	Sí	Sí	Sí
Propilenglicol	Vehículo y modificador de densidad	10-25%	Sí	Sí	Sí
Sorbitol líquido 70%		70%	Sí	Sí	Sí
Goma Xanthan	Viscosizante	0,2-1,0%	Sí	Sí	Sí
Polisorbato 80	Agente tensioactivo	0,1-3,0%	Sí	No	No

Benzoato de sodio	Preservante	0,02-0,5%	Sí	Sí	Sí
Sucralosa	Edulcorante	0,075-0,6%	Sí	Sí	Sí
Celulosa microcristalina + Carboximetilcelulosa sódica (Avicel RC591)	Viscosizante tixotrópico	1,20%	Sí	Sí	Sí
Compuesto A	Principio activo	Según etiquetado	Sí	Sí	Sí
Compuesto R	Principio activo	Según etiquetado	Sí	Sí	Sí
Ácido cítrico	Regulador de pH	c.s.p.	Sí	Sí	Sí
Dióxido de silicio coloidal	Anticake	2-10%	No	No	Sí

Nota: Elaboración propia (2020).

Existen excipientes que se utilizan con frecuencia en la formulación de suspensiones, que su uso no resulta obligatorio; no obstante, todos tienen funciones necesarias para tener un producto con buenas características, excipientes como los agentes humectantes, viscosizantes, floculantes, reguladores de pH, edulcorantes, conservantes, aromatizantes, antiespumantes y colorantes.

En el caso del desarrollo de esta suspensión, el vehículo seleccionado resulta ser el más utilizado en la fabricación de líquidos, el agua, que se combinó con el propilenglicol para generarle una mayor viscosidad a la solución. Este último tiene la característica de que aporta un sabor dulce, el cual se logró acentuar utilizando sorbitol y sucralosa, para enmascarar de una manera más efectiva el sabor amargo de los principios activos.

La goma xanthan es un polvo fino, de color blanco o casi blanco, sin olor, utilizado como agente viscosizante o agente de suspensión. Es en una excelente opción cuando se requiere obtener viscosidad en un producto farmacéutico; incluso es ampliamente utilizado en la fabricación de productos alimenticios. La goma xanthan se utilizó en las tres formulaciones de prueba para llegar a la viscosidad requerida, junto con el Avicel RC 591, que actúa como un viscosizante tixotrópico; es decir, en condiciones de reposo, la mezcla presenta una viscosidad que disminuye al agitarlo, lo cual permite que el líquido se vuelva más fluido.

Por otro lado, el polisorbato, más conocido como *tween*, fue un cambio importante, realizado a las pruebas P2019-186 y P2019-192. Es conocido por su aroma y sabor característico, que en ocasiones resulta desagradable, razón por la cual se decidió eliminarlo de estas dos fórmulas de prueba, tomando en cuenta que el propilenglicol y el sorbitol muestran propiedades humectantes.

La fórmula de prueba P2019-192 es muy similar a la P2019-186, con la variante de que la primera contiene dióxido de silicio coloidal, utilizado para aumentar la viscosidad de la suspensión. Este actúa como *anticake*; es decir, evita que se forme un precipitado compacto al fondo del recipiente y como agente de suspensión, lo que le permite, a la fórmula, mantenerse uniforme en el tiempo. Ninguna de las tres formulaciones de prueba presentó problemas relacionados con la uniformidad de los principios activos o separación entre las fases, por lo que las tres formulaciones resultan ser buenas opciones a tomar en cuenta para la fabricación del producto final.

Por último, se decidió utilizar benzoato de sodio como preservante en vez de metilparabeno y propilparabeno, por cuestiones relacionadas con mercadeo, ya que la creencia popular de que los parabenos están relacionados con la incidencia de cáncer, que dicho sea de paso, no se ha logrado encontrar evidencia de esto, puede perjudicar la imagen del producto; también porque los parabenos aportan un sabor particular a la formulación y, principalmente, por su solubilidad; además, estos son, independientemente del método utilizado para la cuantificación, una interferencia que se hace presente en el análisis; además se reduce el gasto en materiales y, por lo tanto, en la fabricación del producto, ya que al utilizar un preservante en vez de dos, y unido a esto, que ya no se requiere del *tween*

en la formulación, terminan siendo una razón de peso para decidir cuál fórmula utilizar en la fabricación de los lotes piloto.

Una vez establecidas las fórmulas cualicuantitativas, se fabricaron 500 ml de cada una de ellas, para realizar pruebas de apariencia, sabor y estabilidad de los principios activos (con y sin saborizante), en condiciones superaceleradas de almacenamiento durante un mes, y comparar el efecto de estas condiciones extremas de temperatura, principalmente, y de humedad, sobre las condiciones de estante, ya que, por cuestiones de tiempo, no fue posible realizar pruebas binarias, previo a la fabricación de los lotes piloto.

Según los resultados obtenidos, los cuales se muestran en la tabla 8, las tres formulaciones de prueba se mantienen estables después de permanecer un mes en condiciones superaceleradas de almacenamiento, específicamente los análisis de contenido, apariencia, pH, viscosidad y suspendibilidad, lo que garantiza que la suspensión mantiene sus características físicas y químicas.

Tabla 8. Resultados obtenidos en las pruebas de preformulación realizadas en condiciones superaceleradas

Prueba	P2019-185		P2019-186		P2019-192	
	Estante	Superace- lerado	Estante	Superace- lerado	Estante	Superace- lerado
Identificación	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Porcentaje de contenido (%)	A: 96,5 R: 94,6	A: 99,7 R: 98,7	A: 100,5 R: 100,5	A: 99,7 R: 99,1	A: 100,4 R: 98,5	A: 99,0 R: 97,3
Apariencia	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Densidad (g/mL)	1,05	1,03	1,05	1,06	1,03	1,08
pH	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Viscosidad (cps)	1717	1567	1700	1700	3750	2017

Suspendibilidad (%)	No hay separación de fases.	No hay separación de fases.	No hay separación de fases.	No hay separación de fases.	No hay separación de fases.	No hay separación de fases.
---------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

Nota: Elaboración propia (2020).

Como se puede observar, la fórmula P2019-186 se mantiene prácticamente igual en todos los atributos de calidad analizados en los dos tiempos de análisis, al tiempo cero y al mes. La diferencia con las otras dos formulaciones no es tan importante, pues todas obtuvieron excelentes resultados, la variación más importante se observa en la viscosidad de la fórmula P2019-192, la cual presenta una disminución, que puede atribuirse a una falta de agitación de la muestra antes de llevar a cabo la lectura. Estas razones, llevaron a tomar la decisión de utilizar la fórmula P2019-186 para fabricar los lotes piloto, ya que también resultó tener un mejor sabor, su fórmula es más simple, con menos probabilidades de generar interacciones entre excipientes y los principios activos y, en caso de que esto suceda, resulte más sencillo encontrar el componente que está ocasionando problemas.

Desarrollo del método de análisis

Respecto al segundo objetivo específico de la investigación, relacionado con la elaboración de un método de análisis para la fórmula farmacéutica desarrollada, con el fin de que incluya las pruebas de verificación de la calidad y de estabilidad que solicita el Reglamento Técnico Centroamericano, se tiene que, para garantizar la calidad del producto farmacéutico, y por lo tanto, su seguridad y eficacia, se deben realizar como mínimo las pruebas establecidas en estos reglamentos. Para su elaboración, se puede utilizar lo que se encuentra establecido en las farmacopeas u otros libros considerados oficiales, como base para evaluar estos atributos de calidad.

Tanto en el método de análisis como en la especificación del producto terminado, se incluyeron criterios de apariencia, volumen de entrega, densidad, pH, suspendibilidad, identificación de los principios activos, uniformidad de unidades de dosificación, valoración, contenido de preservantes, eficiencia antimicrobiana y análisis microbiológicos.

El análisis de apariencia corresponde a una breve descripción de las características organolépticas del producto. Para que este se encuentre conforme, se requiere que las

características de apariencia establecidas se cumplan en un ciento por ciento; de lo contrario, el lote de producto se rechaza. Esta prueba permite asegurar que cada lote de producto, que se comercializa, tenga el mismo aspecto físico.

Las pruebas de identificación son importantes, porque permiten asegurar que el producto fabricado contiene el principio activo correcto. Según libros oficiales, con frecuencia se utilizan los tiempos de retención obtenidos en el método de valoración, como prueba de identificación. Generalmente los equipos cromatográficos muestran este tiempo en minutos, lo que permite, si el sistema cromatográfico es estable, comparar el tiempo de retención del pico o los picos principales de la muestra, con los de una solución de referencia, para asegurar que son el mismo compuesto.

La densidad, corresponde a la cantidad de gramos de producto por cada mililitro de suspensión. También es un atributo físico de suma importancia en los productos líquidos, que puede afectar, principalmente, la subdivisión y la dosis del producto que recibe el paciente. Esta se obtiene con ayuda de un picnómetro, midiendo la masa de la muestra en una balanza analítica, y dividiéndola entre una constante de volumen asignada al picnómetro mediante la calibración. El rango de densidad se estableció, basado en la densidad obtenida en las muestras de las formulaciones de prueba, para la que se consideró un intervalo entre 1,00 g/ml y 1,20 g/ml.

El pH, como ya se ha mencionado en varias ocasiones, resulta ser un atributo muy importante de la formulación del producto. Por la inestabilidad química que se observó, se decidió establecer un rango entre 4,0 y 5,0 unidades de pH. Este se mide directamente en la muestra con un pHmetro, sin realizar diluciones. El pH, además, puede afectar el correcto funcionamiento de los preservantes o modificar el sabor del producto, lo que, desde el punto de vista microbiológico y comercial, puede resultar en algo negativo.

La viscosidad, al igual que la densidad, afecta la subdivisión del producto y la entrega de la dosis al paciente. Esta se midió por medio de métodos rotativos, según la USP, con un viscosímetro monocilíndrico adecuado, modelo Brookfield tipo LV, con las condiciones establecidas para muestras con viscosidades entre 1400 y 3500 cps según la USP; es decir, con el rotor número 3 a 12 rpm, con un multiplicador de cálculo de 100. Para medir la viscosidad de la muestra, se estableció que debe mantenerse a temperatura

ambiente, en un recipiente adecuado, que permita introducir el *spin* y que se mantenga al menos a 1 cm del fondo y de las paredes del frasco.

La suspendibilidad es un parámetro en el cual se mide la presencia de sedimentos o separación de fases en la suspensión. Permite asegurar la uniformidad del producto cuando se va a administrar. El criterio de aceptación establecido permite una separación de fases no mayor al 5%, cálculo que se realiza dividiendo el volumen que no contiene sedimentos, entre el volumen total de muestra multiplicado por 100%. Este se mide en una probeta con tapa y, en caso de obtener una separación, esta se debe resuspender fácilmente, agitando la probeta un número de veces establecido en ángulo de 90°.

También es importante comprobar y demostrar que el volumen que contienen los envases es el etiquetado en el producto. Para esta suspensión, por ser un envase de dosis única, resulta aún más importante asegurar que el volumen en mililitros establecido en el empaque que debe contener el producto, sea el que realmente se está aportando. Esto se puede medir mediante el volumen directo del contenido del sobre, o utilizando el peso del contenido del sobre, el cual se puede convertir en un dato de volumen, con ayuda de la densidad del producto. Esta medición se realiza individualmente a 10 sobres de producto, y el criterio de aceptación establece que el volumen promedio de los sobres no puede ser menor al volumen etiquetado, y que ninguna muestra puede estar por debajo del 95% de este.

Para la valoración de los principios activos, se utilizó Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) como técnica instrumental. Se desarrolló un método de gradiente, compuesto por dos fases móviles, solución A y solución B, con el objetivo de lograr la mayor resolución posible entre los picos de interés y otros picos secundarios que se puedan generar, tratando de mantener un tiempo de corrida corto, logrando que el análisis del producto resulte sencillo de realizar para el analista, y aporte beneficios al Departamento de Control de Calidad. También es importante mencionar que se utilizaron reactivos comunes en la industria farmacéutica para la preparación del *buffer* de la fase móvil y un tipo de columna cromatográfica, con la que se cuenta con varios ejemplares en el laboratorio.

A continuación, se muestran las condiciones cromatográficas establecidas para el método de valoración, que se utiliza también para el método de identificación y

uniformidad de unidades de dosificación; estas se obtuvieron después de realizar una serie de pruebas con las condiciones cromatográficas establecidas en la monografía oficial de cada uno de los principios activos individuales que componen el producto:

- Columna: Ciano (L10)
- Flujo: 1 mL/min
- Longitud de onda: 258 nm
- Volumen de inyección: 20 μ L
- Diluyente: Agua/Metanol (1:1)
- Solución A: 0,69 g/L de fosfato monobásico de sodio ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Ajuste pH a 2,5 con ácido fosfórico o hidróxido de sodio.
- Solución B: Metanol.
- Fase móvil: véase gradiente en la próxima tabla 9.

Tabla 9. Gradiente del método de análisis de valoración, identificación y uniformidad de unidades de dosificación

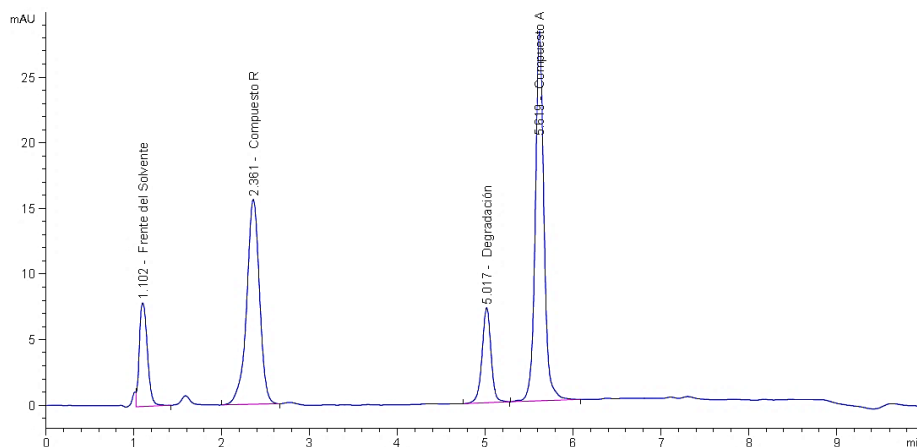
Tiempo (min.)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	75	25
1	75	25
8	30	70
8,5	70	30
12	75	25

Nota: Elaboración propia (2020).

Con este método de análisis, se logra obtener un cromatograma como el que se muestra en la figura 22, en el cual el factor de asimetría para el Compuesto A y el Compuesto R es de 1,06 y 0,91, respectivamente, muy cercano a 1, lo que sugiere que ambos picos poseen una forma aceptable. La resolución entre ambos picos principales se puede considerar adecuada a simple vista, ya que los picos no interfieren entre sí, y no hay probabilidad de generar falsos positivos o negativos, como sucede cuando los picos no tienen resolución. La resolución más baja que se puede observar entre los picos principales

y otros excipientes o degradaciones es de 3,4, lo que asegura que los resultados de los análisis son confiables.

Figura 22. Cromatograma de aptitud del sistema



RetTime [min]	k'	Sig	Amount %	Symm.	Width [min]	Plates	Resol ution	Name
1.102	-0.26	1	9.963136	0.69	0.0989	690	-	Frente del Solvente
2.361	0.58	1	9.963136	1.06	0.1520	1336	5.90	Compuesto R
5.017	2.35	1	9.963136	1.02	0.1067	12254	12.07	Degradación
5.619	2.76	1	9.963136	0.91	0.1000	17498	3.42	Compuesto A

Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

El método de valoración permite obtener un porcentaje de recuperación, que se obtiene realizando una comparación de la señal obtenida para cada compuesto (A y R), en el cromatograma de la muestra, con un estándar de referencia de concentración conocida, a través del siguiente cálculo:

$$\% = \frac{A m \times Cn \text{ std} \times D \times FD \times 100}{A \text{ std} \times \text{peso m} \times \text{eti}}$$

Donde:

A m: Área de la muestra

A std: Área del estándar

Cn std: Concentración del estándar en mg/l

D: Densidad en g/ml

FD: Factor de dilución de la muestra en L

Peso m: Peso muestra, en mg

Etiq: Etiquetado del producto, en mg/ml de principio activo

Este método de análisis también se utiliza para calcular el porcentaje de contenido de principio activo en las unidades de dosificación. Para realizar este análisis, se preparan 10 muestras independientes, con el contenido completo de un sobre, donde cada sobre representa una unidad de dosis, y se compara la señal obtenida para cada compuesto (A y R), con un estándar de referencia de concentración, conocida mediante la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{A m \times C n \text{ std} \times FD \times 100}{A \text{ std} \times \text{eti}q}$$

Donde:

A m: Área de la muestra

A std: Área del estándar

Cn std: Concentración del estándar en mg/l

FD: Factor de dilución de la muestra en L

Etiq: Etiquetado de principio activo del producto por unidad de dosis

Seguidamente, se calcula el valor de aceptación, utilizando la siguiente fórmula, obtenida según la USP:

$$\text{Valor de Aceptación (VA)} = \Delta \bar{x} + [\text{desviación estándar} \times k]$$

Donde:

$\Delta \bar{x}$: se calcula de la siguiente forma:

Si $98,5 \% \leq \bar{x} \leq 101,5 \%$, entonces $\Delta \bar{x} : 0$

Si $\bar{x} < 98,5 \%$, entonces $\Delta \bar{x} : 98,5 - \bar{x}$

Si $\bar{x} > 101,5 \%$, entonces $\Delta \bar{x} : \bar{x} - 101,5$

k es la constante de aceptabilidad, la cual tiene un valor de 2,4 para un tamaño de muestra $n = 10$.

Este valor de aceptación debe ser menor a 15,0. En caso de que este primer criterio no se cumpla, se puede utilizar un segundo criterio, utilizando 20 muestras más (un total de 30 muestras) y calcular este valor de aceptación según la siguiente fórmula:

$$\text{Valor de Aceptación (VA)} = \Delta \bar{X} + [\text{desviación estándar} \times k]$$

Donde:

$\Delta \bar{X}$: se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Si } 98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \%, \text{ entonces } \Delta \bar{X}: 0$$

$$\text{Si } \bar{X} < 98,5 \%, \text{ entonces } \Delta \bar{X}: 98,5 - \bar{X}$$

$$\text{Si } \bar{X} > 101,5 \%, \text{ entonces } \Delta \bar{X}: \bar{X} - 101,5$$

En este caso, con un tamaño de muestra $n=30$, k tiene un valor de 2,0

Para este segundo criterio el Valor de aceptación debe ser menor a 15,0 y el contenido de ninguna de las 30 muestras preparadas, puede ser menor que $[1 - (0.01) (25)] M$; ni mayor que $[1 + (0.01) (25)] M$. El valor de M depende de las condiciones que se muestran a continuación:

Caso 1: cuando \bar{X} es menor a 101,5%

$$\text{Si } 98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \%, M = \bar{X} \text{ (AV} = k \times \text{desviación estándar)}$$

$$\text{Si } \bar{X} < 98,5 \%, M = 98,5\% \text{ (AV} = 98,5 - \bar{X} + k \times \text{desviación estándar)}$$

$$\text{Si } \bar{X} > 101,5 \%, M = 101,5\% \text{ (AV} = \bar{X} - 101,5 + k \times \text{desviación estándar)}$$

Caso 2: cuando \bar{X} es mayor a 101,5%

$$\text{Si } 98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \%, M = \bar{X} \text{ (AV} = k \times \text{desviación estándar)}$$

$$\text{Si } \bar{X} < 98,5 \%, M = 98,5\% \text{ (AV} = 98,5 - \bar{X} + k \times \text{desviación estándar)}$$

$$\text{Si } \bar{X} > 101,5 \%, M = T\% \text{ (AV} = \bar{X} - T + k \times \text{desviación estándar)}$$

Otro análisis importante requerido, según los reglamentos, es el de contenido de preservantes. Este es importante por diversas razones, que incluye toxicidad en altas concentraciones, y que la cantidad de preservantes debe ser suficiente para evitar el crecimiento microbiológico, no para ocultar problemas de contaminaciones durante el proceso, por lo que, si se le agrega al producto una cantidad de preservantes como la recomendada en la literatura, y la potencia de este disminuye durante el estudio de estabilidad, es probable que el producto se encuentre contaminado y, por lo tanto, el preservante se esté consumiendo.

Para lograr cuantificar los preservantes, se desarrolló un método cromatográfico con las siguientes condiciones:

- Columna: L1, C18.
- Flujo: 1,0 mL/min.
- Longitud de onda: 225 nm.
- Volumen de inyección: 10 μ L.
- Fase Móvil: Acetonitrilo: Ácido Fosfórico 5 mM (35:65).

En este caso, el método de análisis se hizo más simple, y no se utilizaron sales para la preparación del *buffer* de la fase móvil. Esto aporta beneficios tanto al equipo, como a la columna, ya que permite que no se saturen rápidamente. Además, se utilizó un sistema isocrático, con tiempos de retención de 3 minutos, para calcular el porcentaje de preservantes. Este cálculo se realiza como si fuera un principio activo. Se lleva a cabo una comparación de la señal obtenida en el cromatograma de la muestra, para el benzoato de sodio en este caso, con un estándar de referencia con concentración conocida, de manera que se puede obtener un porcentaje de recuperación mediante la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{A_m \times C_n \text{ std} \times D \times FD \times 100}{A_{std} \times \text{peso } m \times \text{eti}q}$$

Donde:

A m: Área de la muestra

A std: Área del estándar

Cn std: Concentración del estándar en mg/l

D: Densidad en g/ml

FD: Factor de dilución de la muestra en L

Peso m: Peso muestra, en mg

Etiqu: Etiquetado del producto, en mg/ml de benzoato de sodio

En este punto, es importante mencionar, que la prueba de eficacia de los preservantes se encuentra establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos de América; empero, se contrató un servicio externo, el cual seguirá realizando el análisis microbiológico, por lo que no fue necesario desarrollar un método. El criterio de aceptación es para productos de categoría 3, que incluye productos orales que no sean antiácidos, hechos con bases acuosas, o vehículos, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 10. Criterios para microorganismos aprobados

Para productos de categoría 3	
Las bacterias	Reducción de registro de NLT 1.0 desde el recuento inicial a los 14 días, y ningún aumento desde el recuento de 14 días a los 28 días.
Levadura y mohos	Sin aumento del recuento inicial calculado a los 14 y 28 días.

Nota: Farmacopea de los Estados Unidos de América (2020).

Validación del método de análisis

En el tercer objetivo específico, que corresponde a la validación del método de análisis, se realizó la validación de los métodos de análisis de contenido de principio activo (valoración y uniformidad de unidades de dosificación), y el método de análisis de identificación, basado en lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39.06 de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos, utilizando la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Ministerio de Salud de Costa Rica para evaluar los parámetros de desempeño, ya que la validación es un requisito del RTCA 11.03.59:11 Requisitos de Registro Sanitario, en el apartado 7.7.

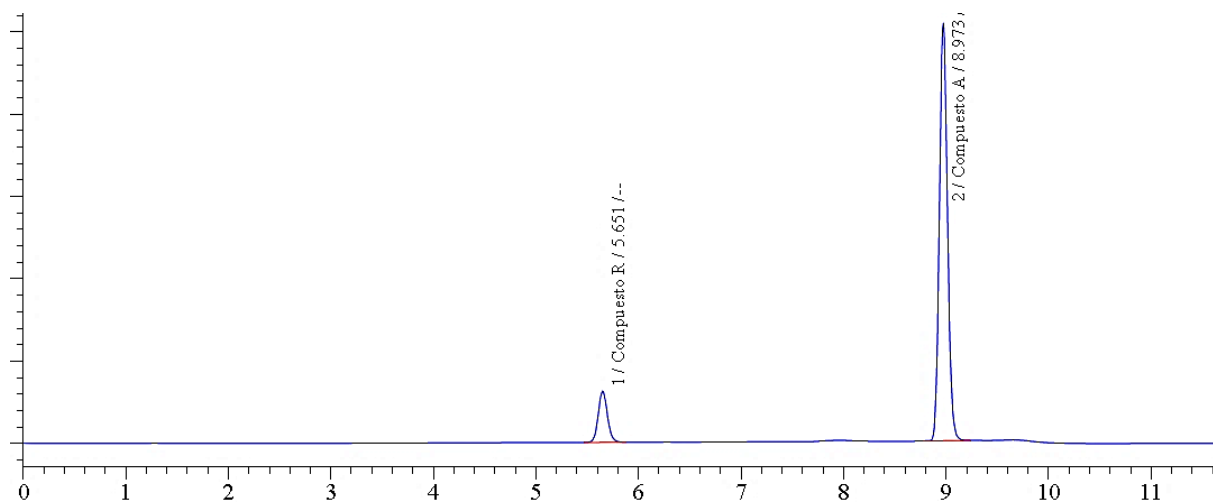
Validación del método de análisis de identificación

Para validar el método de análisis de identificación, se evaluó lo establecido en el RTCA 11.03.39.06 para los análisis de categoría IV. Se realizó un método de identificación para evaluar ambos compuestos simultáneamente, por medio de tiempos de retención en HPLC, donde se puede observar que el placebo, o la matriz del producto, no presenta interferencias en el tiempo de retención de los picos correspondientes al Compuesto R y al Compuesto A, comparando el cromatograma del placebo con una solución estándar, de manera que se logre demostrar que existe especificidad en el comportamiento cromatográfico; por lo tanto, el método resulta ser adecuado para asegurar que, si ambos compuestos presentan el mismo tiempo de retención cuando se inyecta la muestra y la solución estándar en el cromatógrafo, y los picos tienen una forma similar, son el mismo compuesto.

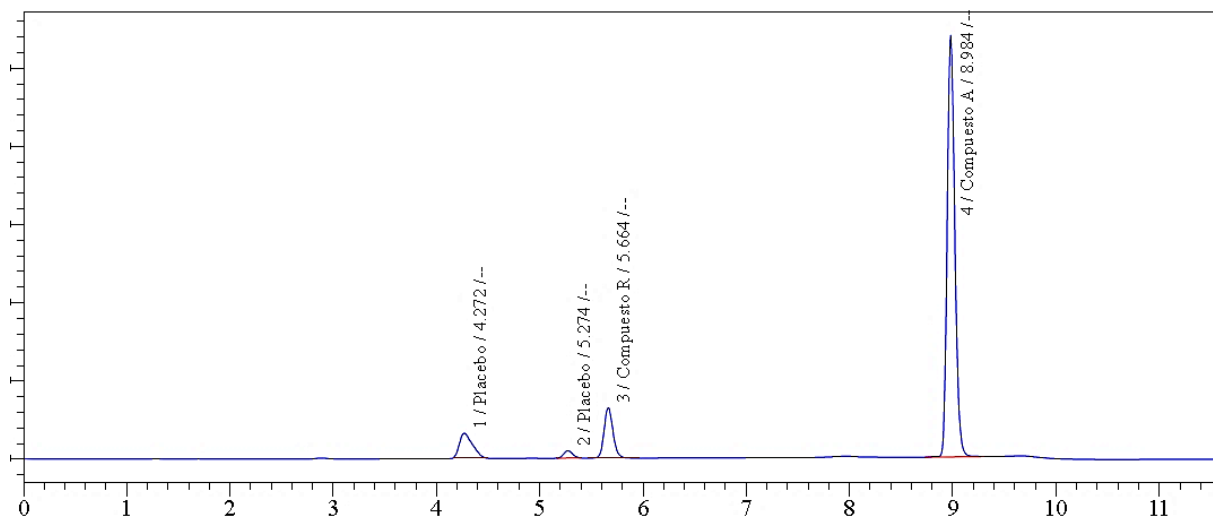
En la figura 23 se observan los resultados obtenidos en la especificidad del método de identificación:

Figura 23. Especificidad del método de identificación

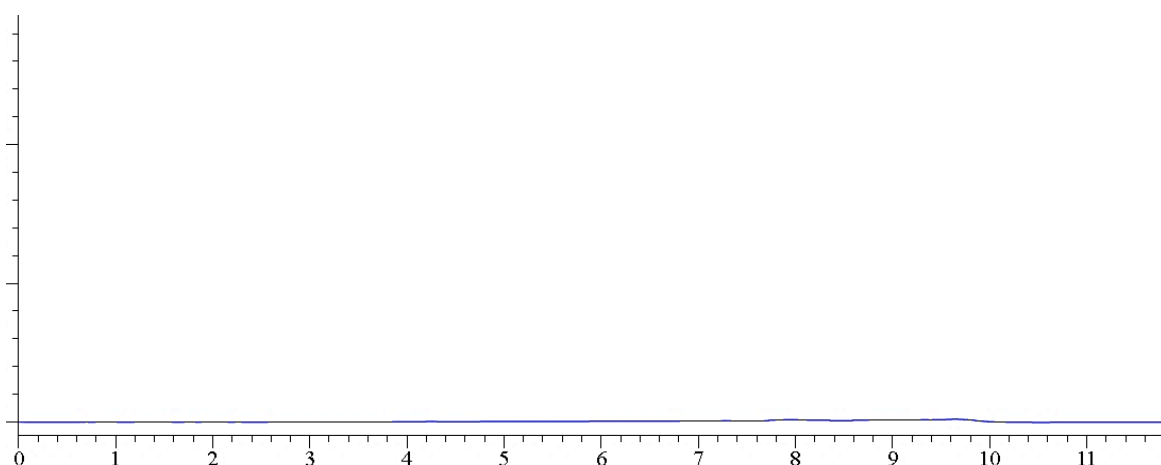
a) Solución estándar



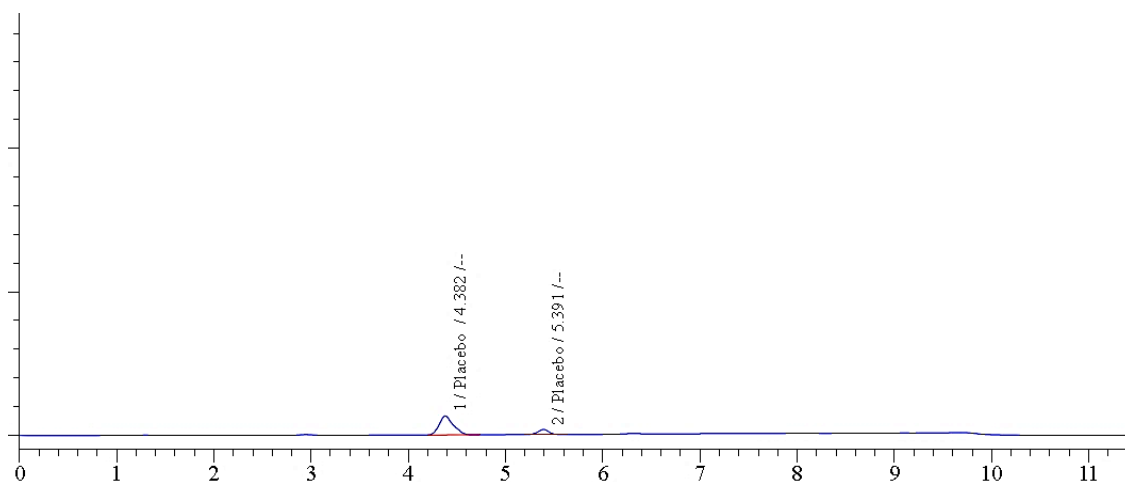
b) Muestra



c) Diluyente



d) Placebo



Nota: Laboratorio Raven S.A. (2020).

Como se observa en la figura 23, el método de análisis presenta una buena especificidad, ya que la interferencia del placebo con respecto a los picos principales es de 0%; además, el tiempo de retención y la forma del pico, tanto para el compuesto A como para el compuesto R, es prácticamente igual en la solución estándar y en la muestra, por lo que se estableció, como criterio de aceptación para el método de identificación, que el tiempo de retención del pico principal de la muestra corresponde al tiempo de retención del estándar, el cual es de 5,6 minutos para el Compuesto R y de 8,9 minutos para el Compuesto A aproximadamente; esta diferencia entre los tiempos de retención se debe a que, estructuralmente, el Compuesto R tiene mayor afinidad a la fase móvil, o menor afinidad a la fase estacionaria, comparado con el Compuesto A.

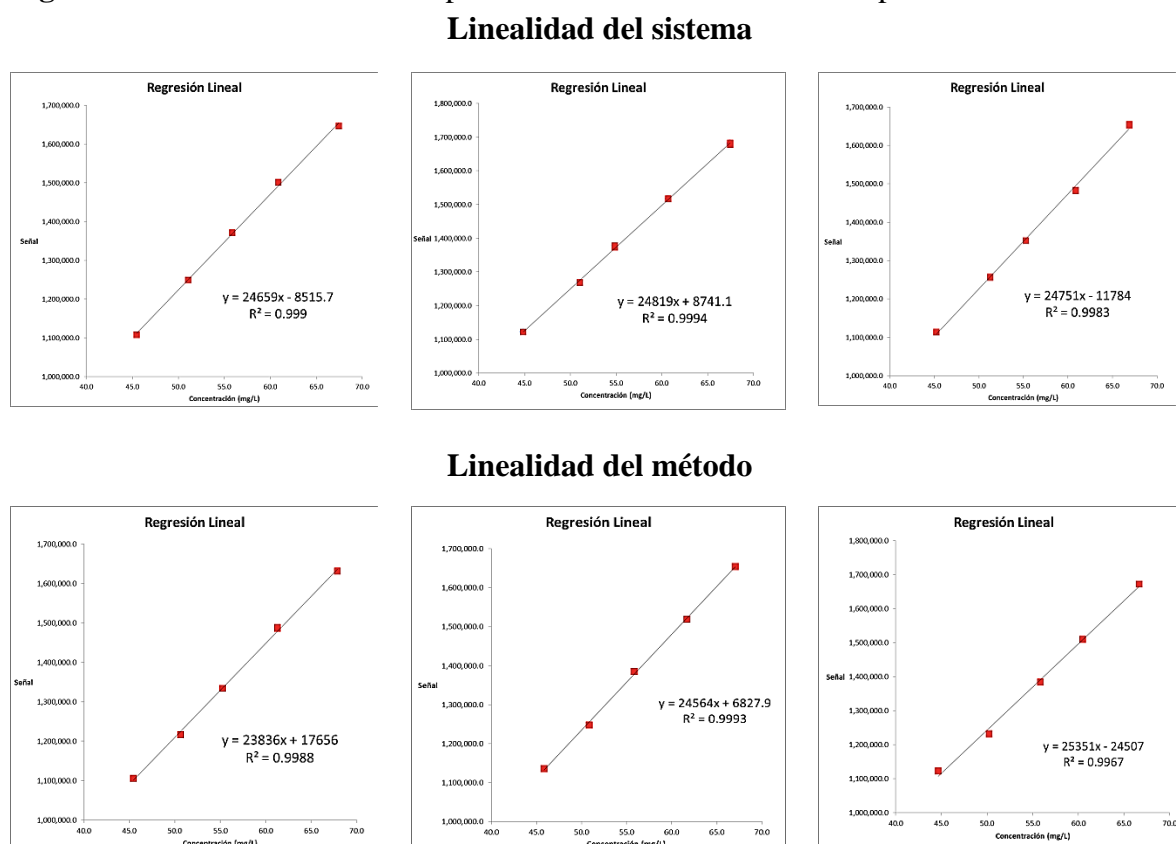
Validación del método de análisis de valoración y uniformidad de unidades de dosificación

Para el caso de la valoración y la uniformidad, se evaluó lo establecido en el RTCA 11.03.39.06 para la categoría I, exactitud, precisión, especificidad y linealidad e intervalo, tanto para el Compuesto A como para el Compuesto R. A continuación, se desglosan los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros evaluados:

Linealidad e intervalo.

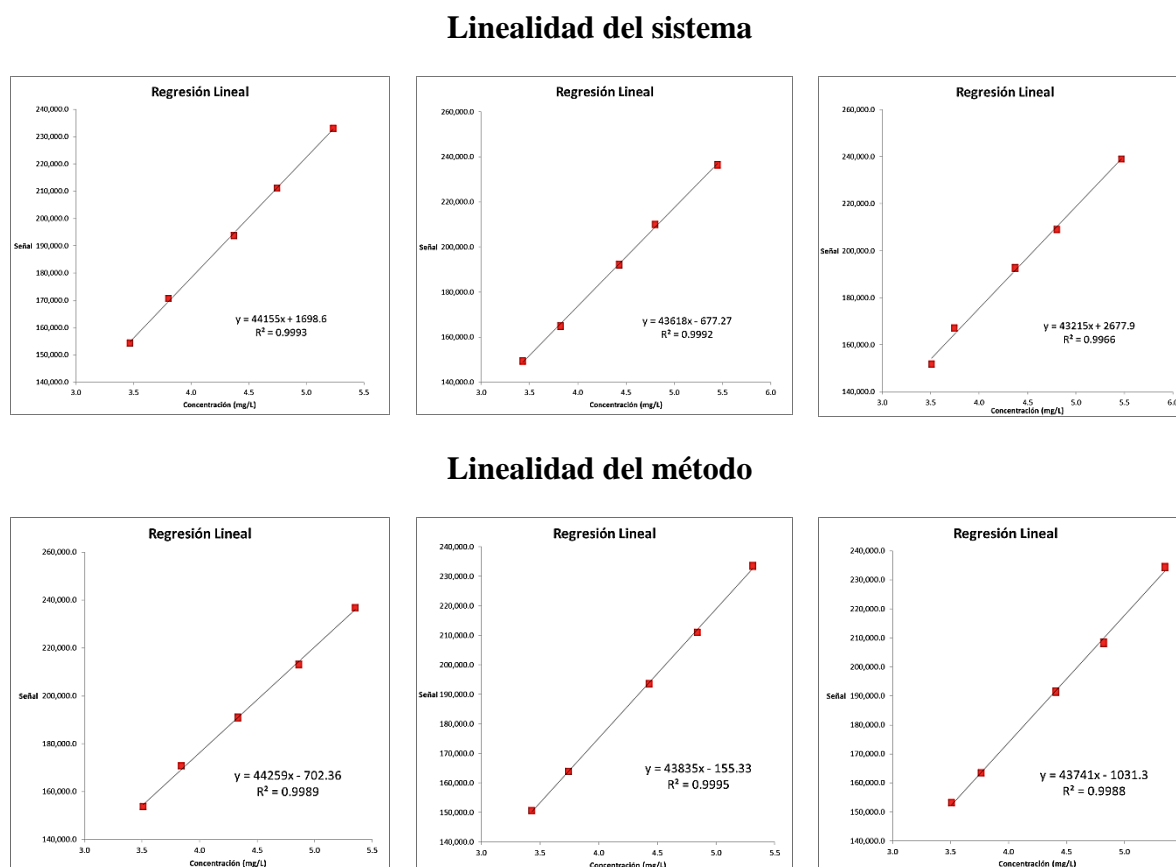
Se evaluó la linealidad del sistema y del método para cada uno de los principios activos, como se observa en las figuras 24 y 25, se realizaron 6 curvas de calibración, 3 de ellas para evaluar linealidad del sistema y 3 curvas de calibración para evaluar linealidad del método. Esto se llevó a cabo para cada compuesto.

Figura 24. Curvas de calibración para evaluar la linealidad del compuesto A



Nota: Elaboración propia (2020).

Figura 25. Curvas de calibración para evaluar la linealidad del compuesto R



Nota: Elaboración propia (2020).

Como se puede observar, las curvas presentan un R^2 aceptable, el cual debe ser mayor a 0,995, según la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Ministerio de Salud. También se demostró, mediante un análisis de varianza de la regresión lineal, que el intercepto de cada una de las curvas no es significativamente diferente de cero; esto se logra mediante la comparación del estadístico t, el cual debe ser menor al valor t teórico establecido según la T student de 2,06.

Con respecto a los residuos, se comprueba que poseen un comportamiento normal, evaluado mediante la prueba estadística de Anderson- Darling, en la cual el valor p debe ser mayor a 0,05. Se comprobó que existe igualdad de varianzas por medio del test de Cochran, en el cual, el valor obtenido debe ser menor a 0,4748. En las tablas 11 y 12 se pueden observar, de manera más específica, los resultados obtenidos en las pruebas estadísticas utilizadas para evaluar la linealidad del método analítico.

Tabla 11. Resultados obtenidos en la evaluación de la linealidad e intervalo del método de Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación del Compuesto A

Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación			
Parámetro	Criterio de Aceptación	Resultado	
Linealidad e intervalo del sistema	$R \geq 0,995$	Curva 1: 0,999	Conforme
		Curva 2: 1,000	
		Curva 3: 0,999	
	$R^2 \geq 0,995$	Curva 1: 0,999	Conforme
		Curva 2: 0,999	
		Curva 3: 0,999	
	Prueba F $F_{crítico} \leq 0,05$	Fcrítico: 5,68E-36	Conforme
		Fcrítico: 1,99E-38	
		Fcrítico: 1,33E-35	
	Residuos $p \geq 0,050$	Curva 1: 0,105	Conforme
		Curva 2: 0,157	
		Curva 3: 0,061	
Homocedasticidad (Test de Cochran) $R < 0,4748$	0,3486	Conforme	
Linealidad e intervalo del Método	$R \geq 0,995$	Curva 1: 0,999	Conforme
		Curva 2: 1,000	
		Curva 3: 0,998	
	$R^2 \geq 0,995$	Curva 1: 0,999	Conforme
		Curva 2: 0,999	
		Curva 3: 0,997	
	Prueba F $F \leq 0,05$	Fcrítico: 4,52E-35	Conforme
		Fcrítico: 1,37E-37	

		Fcrítico: 5,09E-30	
Residuos $p > 0,050$		p Curva 1: 0,108	Conforme
		p Curva 2: 0,057	
		p Curva 3: 0,061	
Homocedasticidad (Test de Cochran) $R < 0,4748$		0,3538	Conforme

Nota: Elaboración propia (2020).

Las mismas pruebas se realizan para linealidad del método y para linealidad del sistema y se debe evaluar para cada uno de los principios activos. Se observa que, para ambos principios activos, las pruebas estadísticas utilizadas para evaluar la linealidad cumplen con el criterio.

Tabla 12. Resultados obtenidos en la evaluación de la linealidad e intervalo del método de Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación del Compuesto R

Valoración y Uniformidad de Unidades de dosificación				
Parámetro	Criterio de Aceptación	Resultado		
Linealidad e intervalo del sistema	$R \geq 0,995$	Curva 1: 1,000	Conforme	
		Curva 2: 1,000		
		Curva 3: 0,998		
	$R^2 \geq 0,995$	Curva 1: 0,999	Conforme	
		Curva 2: 0,999		
		Curva 3: 0,997		
	Prueba F $F \leq 0,05$	Fcrítico: 3,84E-38	Conforme	
		Fcrítico: 2,25E-37		
		Fcrítico: 6,55E-30		
	Residuos		p Curva 1: 0,079	Conforme
			p Curva 2: 0,052	

	$p > 0,050$	p Curva 3: 0,163	
	Homocedasticidad (Test de Cochran) $R < 0,4748$	0,3582	Conforme
Linealidad e intervalo del Método	$R \geq 0,995$	Curva 1: 0,999	Conforme
		Curva 2: 1,000	
		Curva 3: 0,999	
	$R^2 \geq 0,995$	Curva 1: 0,999	Conforme
		Curva 2: 0,999	
		Curva 3: 0,999	
	Prueba F $F \leq 0,05$	Fcrítico: 2,37E-35	Conforme
		Fcrítico: 3,36E-39	
		Fcrítico: 3,39E-35	
	Residuos $p > 0,050$	p Curva 1: 0,057	Conforme
		p Curva 2: 0,323	
		p Curva 3: 0,141	
Homocedasticidad (Test de Cochran) $R < 0,4748$	0,3445	Conforme	

Nota: Elaboración propia (2020).

Precisión y Exactitud.

En la precisión, se evalúa tanto la precisión del sistema (repetibilidad), como la precisión del método (con los datos de exactitud). Según los resultados obtenidos, para ambos principios activos, se cumple con el criterio establecido en la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Ministerio de Salud, una desviación estándar relativa menor al 2,0%, según se presenta en las tablas 13 y 14.

Tabla 13. Resultados obtenidos en la evaluación de la exactitud del método de Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación del Compuesto A

Valoración y Uniformidad de Unidades de dosificación			
Parámetro	Criterio de Aceptación	Resultado	
Precisión del sistema	$\%RSD \leq 2,0$	0,0	Conforme
		0,1	
		0,1	
Precisión del método	$98,0\% \leq X \leq 102,0\%$	Máximo 100,0	Conforme
		Mínimo: 98,2	
	$\leq 2,0$	0,6	Conforme

Nota: Elaboración propia (2020).

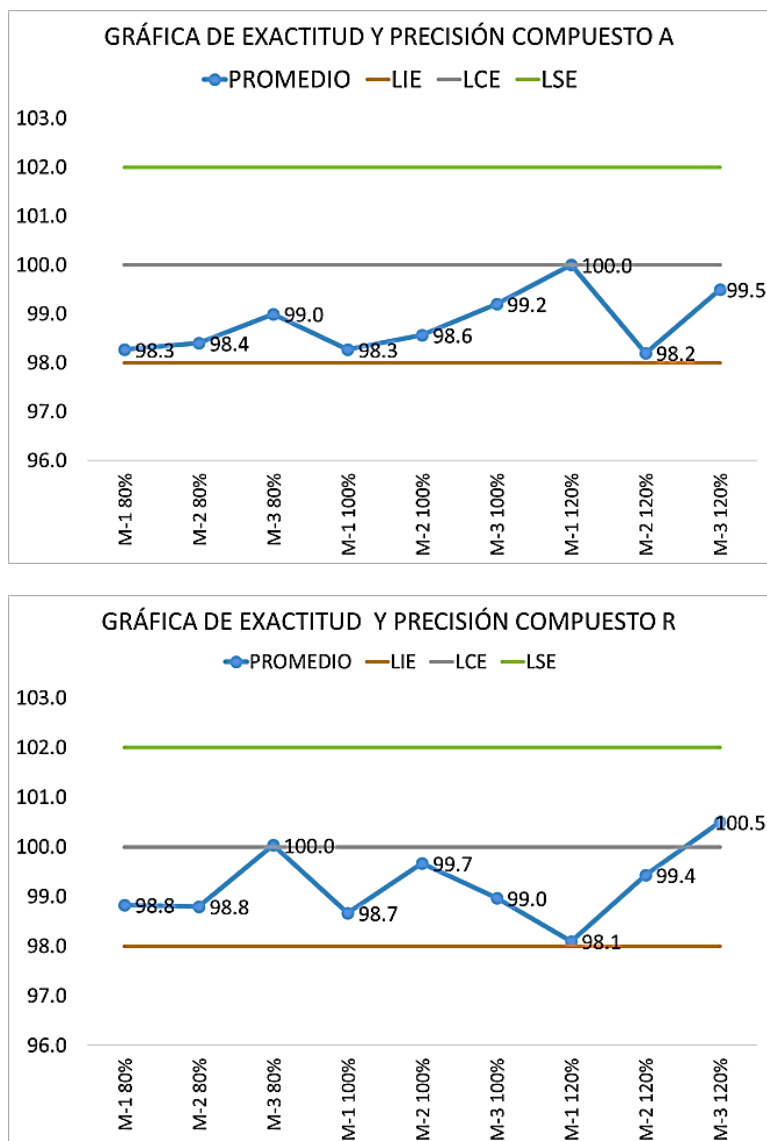
Tabla 14. Resultados obtenidos en la evaluación de la exactitud del método de Valoración y Uniformidad de unidades de dosificación del Compuesto R

Valoración y Uniformidad de Unidades de dosificación			
Parámetro	Criterio de Aceptación	Resultado	
Precisión del sistema	$\%RSD \leq 2,0$	0,1	Conforme
		0,1	
		0,1	
Precisión del método	$98,0\% \leq X \leq 102,0\%$	Máximo 100,5	Conforme
		Mínimo: 98,0	
	$\leq 2,0$	0,7	Conforme

Nota: Elaboración propia (2020).

Además, en las gráficas de la figura 26, se puede observar que todas las muestras doctoradas se encuentran dentro del intervalo de concentración del 98,0% al 102,0%, en que fueron preparadas para ambos compuestos.

Figura 26. Resultados obtenidos al evaluar la exactitud del método del Compuesto A



Nota: Elaboración propia (2020).

Se puede asegurar, con esta información obtenida, que el método permite tener resultados verídicos dentro del intervalo de concentración que se trabajó, dando confiabilidad al análisis de valoración o uniformidad de unidades de dosificación, con una precisión aceptable para ambos principios activos, para los cuales se tuvo un comportamiento similar.

Estudio de estabilidad

El cuarto objetivo específico de la investigación se relaciona con la comprobación de la estabilidad fisicoquímica de tres lotes piloto del producto farmacéutico, desarrollado mediante el estudio de estabilidad en condiciones superaceleradas de almacenamiento durante tres meses. El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10, establece que se deben fabricar tres lotes piloto para realizar el estudio de estabilidad; estos deben ser de al menos el 10% del tamaño del lote de ventas para tener representatividad. Se fabricaron con la fórmula de la prueba P2020-186, por los beneficios que se lograron observar con respecto a las otras fórmulas en apartados anteriores.

Los lotes fabricados fueron LP 2020-004, LP 2020-005 y LP 2020-006, en el código asignado, LP hace referencia a “Lote Piloto”, seguido se coloca el año de fabricación y por último un consecutivo. Estos lotes se analizaron en al menos tres tiempos de análisis, en el tiempo inicial, es decir, tiempo cero, al mes y a los 3 meses, con las condiciones superaceleradas de almacenamiento, 45,0°C ($\pm 2,0^\circ\text{C}$) y 75% ($\pm 5\%$) de humedad relativa. A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad para los tres lotes piloto en cada tiempo de análisis:

Tabla 15. Resultados analíticos del lote LP-2020-004

Lote LP-2020-004				
Prueba	Especificación	Resultados		
		0 meses 29-01-2020	1 mes 13-03-2020	3 meses 11-05-2020
Apariencia	Líquido viscoso, color crema, con olor y sabor a banano-vainilla, libre de partículas extrañas	Conforme	Conforme	Conforme
Volumen de entrega (ml)	El promedio es mayor a 10,00 ml (100%) y ninguna muestra es menor del 9,5 ml (95%)	10,1	No aplica	No aplica
Densidad (g/ml)	1,00-1,20	1,06	1,07	1,08
pH	4,0-5,0	4,7	4,6	4,9

Suspendibilidad	No mayor al 5% de sedimentos, los cuales se resuspenden fácilmente	0,0	0,0	0,0
Identificación	El tiempo de retención de los picos principales de la solución muestra corresponde al de la solución estándar	Conforme	Conforme	Conforme
Viscosidad (cps)	1000-10000	2033	2117	2017
Eficiencia antimicrobiana	Bacterias: a los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 1,0 desde el recuento inicial; a los 28 días ningún incremento con respecto al recuento de los 14 días. Levaduras y hongos filamentosos: ningún incremento a los 14 y 28 días con respecto al recuento inicial	Conforme	No aplica	Conforme
Uniformidad de unidades de dosificación Compuesto A	No mayor a 15,0	5,3	No aplica	No aplica
Uniformidad de unidad de dosificación Compuesto R	No mayor a 15,0	2,8	No aplica	No aplica
Valoración (%) Compuesto A	Promedio 90,0 - 110,0.	99,9	102,1	102,8
Valoración (%) Compuesto R	Promedio 90,0 - 110,0.	100,9	104,6	100,4
Benzoato de sodio (%)	No menor a 50,0	93,3	98,5	91,4
Recuento total aerobio (ufc/g)	No mayor a 200	Menos de 10	Menos de 10	Menos de 10

Recuento total de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g)	No mayor a 20	Menos de 10	Menos de 10	Menos de 10
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Ausente	Ausente	Ausente

Nota: Elaboración propia (2020).

Para este lote, se observa que el análisis de apariencia se mantiene igual en los 3 tiempos de análisis, tanto en color, como en sabor y textura. Tanto el volumen de entrega, como la uniformidad de contenido, se comprobaron únicamente en tiempo cero, ya que es un atributo de calidad que solicita el RTCA 11.03.47:07 de verificación de la calidad, y ambos análisis estuvieron conformes; sin embargo, para realizar el estudio de estabilidad, únicamente toma en consideración lo establecido en el RTCA 11.01.04:10 de estudios de estabilidad, así como también la pérdida de peso no fue necesario realizarla, por la naturaleza impermeable del material de empaque.

La densidad aumentó en 0,01 g/ml en cada análisis, que es un cambio insignificante, más aún, porque se mantiene dentro de los rangos establecidos. La viscosidad es otro atributo que se mantiene muy similar a lo largo del estudio; las condiciones ambientales pudieron provocar las variaciones observadas, ya que la temperatura es un factor crítico al realizar el análisis, así como la agitación del producto; aún así, se mantuvo cerca de los 2000 cps, cumpliendo con el criterio. El pH se mantuvo entre 4,6 y 4,9, siendo también de poca relevancia.

Respecto a los análisis de recuento microbiano, estos cumplen en cada tiempo de análisis, lo que asegura que en la fabricación de los lotes no hubo contaminación de las muestras y que el preservante funciona correctamente, ya que el porcentaje de este se mantiene dentro del criterio de aceptación y, aunque hay variaciones, estas dan la impresión de ser por causas analíticas. La eficiencia antimicrobiana se realizó al inicio y al final del estudio, porque no se consideró necesario realizarla en tiempos intermedios de análisis.

Respecto al porcentaje de valoración, este resulta similar en todos los tiempos de análisis, dentro de los límites de 90,0 a 110,0%; las variaciones pueden estar dadas más que todo por errores aleatorios y sistemáticos relacionados con el análisis, y no tanto con la

calidad del producto. La identificación realizada, por tiempos de retención, cumple para todos los análisis, ya que el Compuesto A y el Compuesto R mantienen un tiempo de retención similar al estándar. Este lote piloto mantiene su uniformidad, no hay separación de fases, por lo que el porcentaje de suspendibilidad siempre fue cero.

Tabla 16. Resultados analíticos del lote LP-2020-005

Lote LP-2020-005				
Prueba	Especificación	Resultados		
		0 meses 29-01-2020	1 mes 13-03-2020	3 meses 11-05-2020
Apariencia	Líquido viscoso, color crema, con olor y sabor a banano-vainilla, libre de partículas extrañas	Conforme	Conforme	Conforme
Volumen de entrega (ml)	El promedio es mayor a 10,00 ml (100%), y ninguna muestra es menor del 9,5 ml (95%)	10,1	No aplica	No aplica
Densidad (g/ml)	1,00-1,20	1,05	1,08	1,08
pH	4,0-5,0	4,8	4,7	4,8
Suspendibilidad	No mayor al 5% de sedimentos, los cuales se resuspenden fácilmente	0,0	0,0	0,0
Identificación	El tiempo de retención de los picos principales de la solución muestra corresponde al de la solución estándar	Conforme	Conforme	Conforme
Viscosidad (cps)	1000-10000	2067	2067	2217
Eficiencia antimicrobiana	Bacterias: a los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 1,0 desde el recuento inicial; a los 28 días ningún incremento con respecto al recuento de	Conforme	No aplica	Conforme

	los 14 días. Levaduras y hongos filamentosos: ningún incremento a los 14 y 28 días con respecto al recuento inicial			
Uniformidad de unidades de dosificación Compuesto A	No mayor a 15,0	5,8	No aplica	No aplica
Uniformidad de unidad de dosificación Compuesto R	No mayor a 15,0	7,6	No aplica	No aplica
Valoración (%) Compuesto A	Promedio 90,0 - 110,0.	99,1	104,0	101,7
Valoración (%) Compuesto R	Promedio 90,0 - 110,0.	105,9	99,4	105,9
Benzoato de sodio (%)	No menor a 50,0	93,3	99,2	92,8
Recuento total aerobio (ufc/g)	No mayor a 200	Menos de 10	Menos de 10	Menos de 10
Recuento total de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g)	No mayor a 20	Menos de 10	Menos de 10	Menos de 10
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Ausente	Ausente	Ausente

Nota: Elaboración propia (2020).

Para este lote piloto, también se observa que la apariencia se mantiene igual en los tres tiempos de análisis. Como ya se mencionó anteriormente, el volumen de entrega y la uniformidad de contenido únicamente se comprobaron en tiempo cero, y el estudio de la pérdida de peso no se llevó a cabo.

La densidad tuvo un cambio insignificante, manteniéndose dentro de los rangos establecidos. La viscosidad también se mantiene muy similar, cerca de los 2000 cps, cumpliendo con el criterio. El pH fue de aproximadamente 4,8. Los análisis de recuento

microbiano y la eficiencia antimicrobiana se realizan de la misma manera que el lote anterior, y cumplen el criterio.

Respecto al porcentaje de valoración, este se mantuvo dentro de los límites en todos los tiempos de análisis; las variaciones pueden ser atribuidas a errores aleatorios y sistemáticos como en el caso anterior, y no a la calidad del producto; la identificación cumple para todos los tiempos de análisis, así como la suspendibilidad, que se mantuvo en cero.

Tabla 17. Resultados analíticos del lote LP-2020-006

Lote LP-2020-006				
Prueba	Especificación	Resultados		
		0 meses 29-01-2020	1 mes 13-03-2020	3 meses 11-05-2020
Apariencia	Líquido viscoso, color crema, con olor y sabor a banano-vainilla, libre de partículas extrañas	Conforme	Conforme	Conforme
Volumen de entrega (ml)	El promedio es mayor a 10,00 ml (100%) y ninguna muestra es menor del 9,5 ml (95%)	10,0	No aplica	No aplica
Densidad (g/ml)	1,00 - 1,20	1,07	1,07	1,08
pH	4,0 - 5,0	4,7	4,7	4,8
Suspendibilidad	No mayor al 5% de sedimentos, los cuales se resuspenden fácilmente	0,0	0,0	0,0
Identificación	El tiempo de retención de los picos principales de la solución muestra corresponde al de la solución estándar	Conforme	Conforme	Conforme
Viscosidad (cps)	1000-10000	1967	2250	2083
Eficiencia antimicrobiana	Bacterias: a los 14 días, una reducción	Conforme	No aplica	Conforme

	logarítmica de no menos de 1,0 desde el recuento inicial; a los 28 días ningún incremento con respecto al recuento de los 14 días. Levaduras y hongos filamentosos: ningún incremento a los 14 y 28 días con respecto al recuento inicial			
Uniformidad de unidades de dosificación Compuesto A	No mayor a 15,0	2,6	No aplica	No aplica
Uniformidad de unidad de dosificación Compuesto R	No mayor a 15,0	2,9	No aplica	No aplica
Valoración (%) Compuesto A	Promedio 90,0 - 110,0	101,1	100,8	101,2
Valoración (%) Compuesto R	Promedio 90,0 - 110,0	100,3	97,4	99,1
Benzoato de sodio (%)	No menor a 50,0	93,9	100,2	94,7
Recuento total aerobio (ufc/g)	No mayor a 200	Menos de 10	Menos de 10	Menos de 10
Recuento total de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g)	No mayor a 20	Menos de 10	Menos de 10	Menos de 10
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Ausente	Ausente	Ausente

Nota: Elaboración propia (2020).

Para este último lote, también la apariencia se mostró conforme; la densidad prácticamente se mantuvo invariable: la viscosidad varió levemente cerca de los 2000 cps; sin embargo, cumple con el criterio: el pH también se mantuvo prácticamente invariable, en 4,7 aproximadamente, y la parte de microbiología cumple con el criterio, así como la eficiencia antimicrobiana. El porcentaje de valoración se mantuvo dentro de los límites

establecidos, cerca del 100%, con pequeñas variaciones no significativas, así como la suspendibilidad, que se mantuvo en cero, al igual que los dos lotes anteriores.

Con estos resultados, es posible afirmar que los tres lotes piloto estudiados, cumplen con las especificaciones establecidas, y tuvieron un comportamiento similar en cada tiempo de análisis; esto permite comprobar que la formulación es estable en condiciones extremas de temperatura y humedad relativa durante tres meses. Posteriormente, se debe analizar la estabilidad acelerada y natural, que no son parte del alcance de este proyecto, pero que deben realizarse según lo establecido por las autoridades sanitarias. La estabilidad natural es un estudio a largo plazo (36 meses), que permite establecer la vida útil del producto formulado.

Informe de estabilidad

El último objetivo específico de la investigación corresponde al cumplimiento de los datos del informe de estabilidad, necesario para que el departamento de Asuntos Regulatorios lleve a cabo la solicitud de registro sanitario del producto ante el Ministerio de Salud de Costa Rica, basado en lo establecido en el RTCA 11.03.59:11 Requisitos de Registro Sanitario.

Entre los requisitos que son de interés para este proyecto, se encuentra la fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis (apartado 7.5), el método de análisis validado según el RTCA 11.03.39.06 de Validación de métodos analíticos (apartado 7.7), la Especificación del producto terminado según el RTCA 11.03.47:07 de verificación de la calidad de medicamentos (apartado 7.8) y el Informe del estudio de estabilidad, según lo establecido en el RTCA 11.01.04:10 de estudios de estabilidad.

Este último contiene, entre otra información, la fórmula cuali-cuantitativa del producto, lotes, fecha de fabricación, tamaño del lote, descripción del material de empaque primario, especificaciones del producto, datos de potencia obtenidos de cada lote, desafío de preservantes, parámetros indicativos de estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), conclusiones del estudio, indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, las cuales se encuentran bien establecidas según lo realizado en este estudio.

Al comparar los tres lotes sometidos al estudio de estabilidad, se observa que, en cuanto a criterios de apariencia, los tres lotes piloto cumplen al 100% en todos los tiempos de análisis, la densidad de esos tres lotes se encuentra entre 1,05 g/ml y 1,08 g/ml, dentro de los límites establecidos en el criterio de aceptación, de 1,00 g/ml a 1,20 g/ml. La consistencia y robustez de la fórmula permitió que el producto se mantuviera estable durante el estudio de estabilidad, ya que no hubo separación de fases.

Los análisis de uniformidad de contenido y valoración se mantuvieron, en potencia, muy cercanos al 100% y con bajas desviaciones de resultados. En la valoración hubo fluctuaciones en los análisis de los tiempos intermedios para cada uno de los compuestos, sin embargo, los porcentajes de recuperación tanto al inicio, como al final del estudio, fueron similares; estas fluctuaciones pueden estar relacionadas al tratamiento de las muestras, o a una homogenización ineficiente de la muestra dentro del *sachet*, que provocó que algunas partículas de principio activo quedaran atrapadas en los bordes del empaque primario, evitando que se cuantificaran correctamente.

Las pruebas microbiológicas se mantuvieron conformes a lo largo del estudio, y el contenido de preservantes varió de manera poco significativa, por lo que se puede afirmar que el producto es estable a las condiciones del estudio de estabilidad superacelerado durante 3 meses, y que los resultados del estudio permiten establecer una vida útil de 2 años para el producto, siempre y cuando se mantenga en su empaque original y sea almacenado a una temperatura inferior a los 30 °C; esto sujeto a comprobación, por medio de un análisis en condiciones aceleradas durante 6 meses, y de un estudio a largo plazo, cuando se deba hacer la renovación del registro.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Se desarrolló un producto farmacéutico en forma de suspensión oral con efecto antiinflamatorio y relajante muscular, que se ajusta a los requerimientos técnicos y regulatorios establecidos por Laboratorio Raven S.A. y la autoridad sanitaria.

El método de análisis y la especificación del producto terminado, incluyen todos los parámetros de calidad establecidos en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad, el Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad y la Farmacopea de los Estados Unidos de América, para la forma farmacéutica desarrollada.

El desarrollo de métodos de análisis eficientes, robustos y selectivos, es necesario para la obtención de resultados confiables, en tiempos de respuesta cortos, de manera que se pueda asegurar la calidad fisicoquímica de los productos analizados, disminuyendo costos asociados a tiempos de análisis y producción.

Los resultados obtenidos, en la validación de los métodos de análisis de valoración, identificación y uniformidad de unidades de dosificación, demuestran que los métodos son específicos y válidos para la concentración de trabajo establecida, cumplen con los parámetros de linealidad del sistema y del método, y son capaces de generar resultados exactos y con una precisión aceptable.

La suspensión oral desarrollada es estable durante tres meses, en condiciones de $75 \pm 5\%$ de humedad relativa y $45,0 \pm 2,0$ °C de temperatura, ya que, según los resultados obtenidos, el producto no sufrió cambios significativos durante el tiempo del estudio.

Los resultados del estudio de estabilidad, permiten establecer una vida útil para la suspensión oral, de dos años, siempre y cuando se mantenga en su empaque original y sea almacenado a una temperatura no mayor a 30 °C.

Se recopiló la información requerida para realizar el registro del producto, según los alcances de la investigación, de manera que se cumple con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos, Medicamentos para uso humano, Requisitos de Registro Sanitario, anexo 1.

Recomendaciones

A Laboratorio Raven S.A.:

A los departamentos de Producción e Investigación y Desarrollo, realizar pruebas con la máquina envasadora de *sachets*, para establecer los requerimientos de la máquina, con base en las características del material de empaque utilizado para la suspensión.

Al Departamento de Investigación y Desarrollo, realizar estudios de preformulación más exhaustivos, donde se incluya el análisis de pruebas binarias y productos de degradación, para asegurar que la mezcla de excipientes seleccionada no vaya a afectar negativamente la estabilidad del producto terminado, implementando el modelo de calidad basada en el diseño.

Al Departamento de Investigación y Desarrollo, continuar analizando las impurezas del producto terminado en todos los tiempos de análisis, para asegurar que no se van a generar degradaciones durante el estudio de estabilidad a largo plazo.

A la Universidad Internacional de las Américas:

Incentivar a los estudiantes a participar en proyectos que les permitan aplicar los conocimientos adquiridos y enriquecerlos, al trabajar de la mano con profesionales de otras áreas.

Adquirir equipos que permitan desarrollar estas investigaciones en la institución, pues es necesario que los estudiantes se familiaricen con la tecnología a la que se enfrentarán durante su desarrollo profesional.

A los estudiantes de farmacia:

Si desean realizar proyectos en la misma línea de investigación, continuar el estudio de Estabilidad Natural, ya que este se realiza durante tres años y se obtiene gran cantidad de información.

Utilizar otras combinaciones seguras de principios activos, para desarrollar medicamentos que posean el mismo efecto terapéutico.

REFERENCIAS

- Abdel-Aziz S. y Admas, M. (2017). Pain. En: McKean, S., Ross, J., Ressler, D. & Scheurer, D. (Eds.). Principles and practice of hospital medicine, (2a. ed.) McGraw-Hill. Estados Unidos de América.
- Aguilar, J., Rodríguez, F., Cruz, F. y Barboza, L. (2013). Manejo inicial del paciente con lumbalgia. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXX* (607). Recuperado de: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/607/art18.pdf>
- Alfaro, R., Monge, A., Jerez, M., Campos, P. y Pérez, F. (2019). Características de la población universitaria que recurre a la automedicación en Costa Rica. *Rev. Cubana Salud Pública* 45 (3). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662019000300011
- Alfaro, S. (2017). Análisis de la competencia en las compras de medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social. (Tesis de Magister Scientiae). San José, Costa Rica. Recuperado de: <http://biblioteca.icap.ac.cr/BLIVI/TESIS/2017/-94.%20Alfaro%20Araya,%20Sherry.pdf>
- Alvarenga, X., Fernández, A., Fernández, D. y Peña, J. (2018). Política social inclusiva y servicios privados de salud en Costa Rica: encuentros, desencuentros y retos. (Tesis de Licenciatura). San José, Costa Rica. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/10669/74768>
- Bautista, C. (2017). Comparación farmacocinética y determinación analítica de relajantes musculares utilizados como tratamiento en dolores crónicos de espalda lumbar. (Tesis de Licenciatura). Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Ecuador. Recuperado de: <http://192.188.55.27/bitstream/handle/22000/13498/Comparaci%20farmacocin%20y%20determinaci%20anal%20de%20relajantes%20musculares%20utilizados%20como%20tr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Bazaldúa, A., Rivera, G. y Treviño, S. (2019). Prevención del dolor músculo esquelético en escolares por uso de la mochila. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 57(2),62-3. Recuperado de: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/viewFile/2484/3613
- Camargo, S., Cortés, A., Abreu, A., Suárez, M. y Jiménez, W. (2015). Los incentivos y actores de los sistemas de Salud de Costa Rica, Estados Unidos, Canadá, Chile y Ecuador. *Universidad y Salud*. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v18n2/v18n2a18.pdf>
- Casalengua, M. (2017). Suspensión oral de riluzol para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: desarrollo de la formulación. Tesis de grado. Facultad de Farmacia Universidad Complutense. Recuperado de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20CASALENGUA%20DOMINGUEZ.pdf>
- Cocinero, T.J. (2019). Cinética química de productos farmacéuticos. Mobley, W., Amiji, M.M. & Cook, T.J. (Eds.). *Farmacia física aplicada*, (3a. ed.). McGraw-Hill. <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2619&ionid=218643696>
- COMIECO-LIX. (2011). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/TextoCompleto/NORMAS/1/VIGENTE/D/2010-2019/2010-2014/2011/113CE/70606_85364-1.html
- COMIECO-XL. (2008). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos farmacéuticos. Reglamento de validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=59896&nValor3=75461&strTipM=TC

- COMIECO-XLVII. (2008). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos, medicamentos para uso humano y verificación de la Calidad. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/TextoCompleto/NORMAS/1/VIGENTE/D/2000-2009/2005-2009/2008/F639/63033_72240-1.html
- Cubero, A. (2017). Dolor musculoesquelético en espalda y extremidades superiores y su relación con factores ergonómicos en trabajadores de enfermería de Costa Rica y Nicaragua. (Tesis de Maestría). Instituto Tecnológico de Costa Rica y Universidad Nacional. Costa Rica. Recuperado de: <https://repositoriotec.tec.ac.cr/handle/2238/9731>
- De Bartuell, C., Domingo, F. y Rodríguez, R. (2018). Terapéutica conservadora y tratamiento farmacológico. Dolor. Investigación clínica y terapéutica;33(3). ISSN 0214-0659.
- Ducharme, J. (2020). Acute pain management. Tintinalli, J.E., Ma, O., Yealy, D.M., Meckler G.D., Stapczynski, J., Cline, D.M. & Thomas, S.H. (Eds.), Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide, (9a. ed.) McGraw-Hill. Estados Unidos de América.
- Durán, G. (26 de octubre de 2018). Industria farmacéutica debe someterse a nueva regulación para garantizar calidad de medicamentos. Recuperado de: <https://www.larepublica.net/noticia/industria-farmaceutica-debe-someterse-a-nueva-regulacion-para-garantizar-calidad-de-medicamentos>
- Espinoza, M., Repetto, P., Cabieses, B., Vargas, C. y Zitko, P. (2017). Propuesta de política pública para el manejo del dolor crónico musculoesquelético en Chile. Propuestas para Chile. Recuperado de: <https://politicaspUBLICAS.uc.cl/wp-content/uploads/2018/03/CAP-I-Propuestas-para-Chile-2017.pdf>
- Fabbini, S., Garafoni, F., Catenaccio, V. y Speranza, N. (2019). Eficacia y seguridad de los AINE tópicos. Revista Uruguaya de Medicina Interna. Vol. 4. Núm. 3. Recuperado de: <http://revistamedicinainterna.uy/index.php/smiu/article/view/17>

- Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 42. Formulario Nacional NF 37. [Versión digital]. (2019). The United States Pharmacopeial Convention.
- García, C., Campoverde, J. y Jaramillo, C. (2015). Control de calidad de los medicamentos. Volumen II. Universidad Técnica de Machala. ISBN: 978-9978-316-63-4. Ecuador.
- Gómez, A. y Cheong, F. (2017). Patologías de origen laboral en florícolas de Ecuador (Tesis de maestría). Universidad Internacional SEK. Recuperado de: <http://repositorio.uisek.edu.ec/handle/123456789/2658>
- González, Y. (2017). Diseño y elaboración de formulación del producto ceftibuteno 400mg cápsula dura de gelatina, validación de técnicas analíticas y estudio de pre-estabilidad. (Tesis de Licenciatura). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Recuperado de: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/675/1/Trabajo%20de%20grado%20Maribel%20Gonzalez.pdf>
- Grosser, T., Smyth, E. y FitzGerald, G. (2017). Farmacoterapia de inflamación, fiebre, dolor y gota. Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R. & Knollmann, B.C. (Eds.), Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, (13a. ed.). McGraw-Hill. <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2189&ionid=170271972>
- Grunbaum, A.M. y Rainey, P.M. (2019). Principios de laboratorio. Nelson, L.S., Howland, M., Lewin, N.A., Smith, S.W., Goldfrank, L.R. & Hoffman, R.S. (Eds.). Emergencias toxicológicas de Goldfrank, (11a. ed.). McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2569&ionid=210267566>
- Guayasamín, I., Pacheco, O., Moreno, J., Ballesteros, C., Vacas, J., Mantilla, E. y García, G. (2015). Multicentered, randomized, double-blind and controlled study for the evaluation of efficacy of a set combination of thiocolchicoside plus potassium diclofenac in spams. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(2), 271-290. Recuperado el 29 de junio de 2020, de:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000200008&lng=es&tlng=en.

Guía ICH Q1A(R2). (2006). Pruebas de estabilidad de nuevas sustancias y productos farmacéuticos. Londres: Editorial EMEA. Recuperado de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf

Guía ICH Q8 (R2). (2009). Guía para la industria. Pharmaceutical development. Londres: Editorial EMEA. Recuperado de: <https://www.fda.gov/media/71535/download/rcsp/2019.v45n3/e1302/>

Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). Metodología de la investigación, (6a. ed.). México, D.F.: McGraw-Hill.

Jiménez, L. (2018). La política nacional de medicamentos en el contexto de América Latina. *Revista Cubana de Salud Pública*. 44(2):398-421. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82986>

Jiménez, L. (2019). El acceso a medicamentos en Latinoamérica, una mirada al caso de Costa Rica. *Revista Cubana de Salud Pública*. 45(4). e1635. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v45n4/1561-3127-rcsp-45-04-e1635.pdf>

Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O. y Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: which to use? *American Journal of Emergency Medicine*, 26(1), 707-714.

Katzung, B., Kruidering-Hall, M. y Trevor, A. (2019). Relajantes del músculo esquelético. Katzung, B.G., Kruidering-Hall, M. & Trevor, A.J. (Eds.). *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, (12a. ed.) McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2465&ionid=197944308>

Khalid, S. y Tubbs, S. (2017). Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*, 9(10), e1754. doi: 10.7759 / cureus.1754

- Kruidering-Hall, M. y Campbell, L. (2017). Relajantes del músculo esquelético. Katzung, B.G. (Ed.). Farmacología básica y clínica, (14a. ed.). McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2249&ionid=175219618>
- Lambros, M. (2019). Reología. Mobley, W., Amiji, M.M. y Cook, T.J. (Eds.), Farmacia física aplicada, (3a. ed.) McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2619&ionid=218643518>
- López, J., Carbajal, J. y López, M. (2016). Indicación farmacéutica para el dolor lumbar en pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial que acuden a la farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 8(4), pp. 34-41. Recuperado de: <https://www.raco.cat/index.php/FC/article/view/320825/411308>
- Malik, K., Beckerly, R. y Imani, F. (2018). Trastornos musculoesqueléticos, una fuente universal de dolor y discapacidad incomprendida y mal administrada: un análisis crítico basado en el modelo de atención de EE. UU. *Anestesiología y medicina para el dolor*, 8 (6), e85532. doi: 10.5812 / aapm.85532 Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6348332/>
- Martínez, C., Collado, F., Rodríguez, J. y Moya, J. (2015). El alivio del dolor: un derecho humano universal. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 22(5).
- Martínez, J. y Tripo, F. (2019). Innovación y propiedad intelectual: el caso de las patentes y el acceso a medicamentos. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Naciones Unidas, Ciudad de México. Recuperado de: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/44744/1/S1900712_es.pdf
- Mendoza, A., Chávez, A., Vázquez, J. y Díaz, E. (2014). Farmacología general. Una guía de estudio. Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos. New York, NY. Recuperado de: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/content.aspx?bookid=1489§ionid=96949828>.

- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2007). Reglamento para los estudios de estabilidad de medicamentos requeridos para su registro sanitario ante el Ministerio de Salud. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/TextoCompleto/NORMAS/1/VIGENTE/D/2000-2009/2005-2009/2007/EC88/60552_78282-2.html
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2014). Guía de validación de métodos analíticos. Recuperado de: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63033&nValor3=72240&strTipM=TC
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2015). Reglamento general para el otorgamiento de permisos de funcionamiento del Ministerio de Salud. Recuperado de: http://196.40.56.11/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=63938&nValor3=92587&strTipM=TC
- Mobley, W. (2013). Sistemas dispersos. Amiji, M.M., Cook, T.J. & Mobley, W. (Eds.). Farmacia física aplicada, (2da. ed.). McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=993&ionid=62304483>
- Mobley, W. (2019). Sistemas dispersos. Mobley, W., Amiji, M.M. & Cook, T.J. (Eds.). Farmacia física aplicada, (3ª ed.). McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2619&ionid=218643223>
- Montoya, G. (2001). Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia. Universitat de Barcelona. URI. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/2445/41574>. P.165
- Moran, M. y Quesada, M. (2018). Preformulación de un jarabe hipoglucemiante empleando extractos de la hoja de *Psidium guajava* L. (Tesis de licenciatura). Universidad de Guayaquil. Recuperado de: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/36222/1/BCIEQ-T->

0348%20Mor%c3%a1n%20Huerta%20Mario%20Rolando%3b%20Quesada%20G
uerrero%20Michael%20Franklin.pdf

Oficina de Comunicación y Mercadeo, Tecnológico de Costa Rica. (2017). Biomedicina: un reto nacional. Pensis, (6a. edición). ISSN: 2215-4434. Recuperado de: <https://www.tec.ac.cr/pensis/articulos/biomedicina-reto-nacional>

Olaya, E., García, R., Torres, N., Ferro, D. y Torres, S. (2006). Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica. ISSN 0121-4004. Volumen 13. Número 2. Medellín- Colombia, pp. 69-82.

Papadakis, M. y McPhee, S. (2020). Current medical diagnosis & treatment. McGraw-Hill. Estados Unidos de América.

Patel, I., Bairy, K., Bhat, S., Shetty, D., Shalini, A. y Esha, R. (2015). Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Muscle relaxants and neurotropic drugs in patients with low back pain. American Journal of Pharm.Tech. Research. 5(1). Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Shyamasunder_Bhat/publication/279715360_Efficacy_of_Non-Steroidal_Anti-Inflammatory_Drugs_NSAIDs_Muscle_Relaxants_and_Neurotropic_Drugs_in_Patients_with_Low_Back_Pain/links/559966e108ae99aa62cc63a9/Efficacy-of-Non-Steroidal-Anti-Inflammatory-Drugs-NSAIDs-Muscle-Relaxants-and-Neurotropic-Drugs-in-Patients-with-Low-Back-Pain.pdf

Ramírez, Y. (2016). Lineamientos básicos en diseño y desarrollo de productos cosméticos y farmacéuticos en la etapa de preformulación y formulación aplicando los principios de quality by desing. Universidad Militar Nueva Granada. Recuperado de: <https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/14967/Ram%c3%adrezR%c3%adosYuryNatalia2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Rojas, M. (2016), Dolor musculoesquelético en la población trabajadora de Centroamérica y su relación con los factores psicosociales laborales de riesgo. (Tesis de doctorado). Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España. Recuperado de:

https://repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/14290/VF_Tesis_Marianela%20Rojas%20Garbanzo%20UV_1.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Sáenz, R., Acosta, M., Muiser, J. y Bermúdez, J. (2011). Sistema de salud de Costa Rica. Salud Pública de México. Vol. 53. Núm. 2. Instituto Nacional de Salud Pública Cuernavaca, México. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/106/10619779011.pdf>

Sánchez, A., Gutiérrez, A., Calderón, S. y Durán, M. (2019). Estudio del mercado privado de medicamentos a nivel detallista en Costa Rica. Dirección de Investigaciones Económicas y de Mercados. Ministerio de Economía, Industria y Comercio [MEIC]. Recuperado de: <http://reventazon.meic.go.cr/informacion/estudios/2019/medicamentos/DIEM-INF-006-19.pdf>

Sandmann, B.J., Newman, A. y Knipp, G.T. (2019). Estados de la materia relacionados con formulaciones farmacéuticas. Mobley, W., Amiji, M.M. & Cook, T.J. (Eds.), Farmacia física aplicada, (3a. ed.) McGraw-Hill. <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=2619&ionid=218642216>

Segura, L. (2017). Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. Revista Pensamiento Actual. 17(28). Recuperado de: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pensamiento-actual/article/view/29549/29649>

Selva, A. (2017). Análisis ético de las estrategias de comunicación adoptadas por la industria farmacéutica en Costa Rica. (Tesis de Magíster en Bioética). Universidad Nacional. Heredia. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/11056/17248>

Shargel, L., y Yu, A. (2016). Impacto de la biofarmacéutica en la calidad del medicamento y la eficacia clínica. Shargel, L. & Yu, A.C. (Eds.). Biofarmacéutica y farmacocinética aplicadas, (7a. ed.). McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accesspharmacy-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/content.aspx?bookid=1592&ionid=100673871>

- Sifuentes, G. y Morell, J. (2017). Protocolo diagnóstico del dolor crónico musculoesquelético. *DataMedicine*. ISSN: 0304-5412, 12(27), pp. 1609-1613. DOI10.1016/j.med.2017.02.008
- Solano, A. (2017). Efectos cardiotóxicos, nefrotóxicos y hepatotóxicos relacionados al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). (Tesis de licenciatura). [Versión electrónica]. Universidad Internacional de las Américas. San José, Costa Rica.
- Ugalde, A. y Homedes, N. (2015). Corrupción de la ciencia y violación de derechos humanos. El impacto de las farmacéuticas en los ensayos clínicos realizados en Latinoamérica. *Salud colect*. Recuperado de: <https://es.sott.net/article/41858-Corrupcion-de-la-ciencia-y-violacion-de-derechos-humanos-El-impacto-de-lasfarmaceuticas-en-los-ensayos-clinicos-realizados-en-Latinoamerica>
- Uribe, A., López, B., Muñiz, J. y Marroquín, K. (2018). Fluido base acuoso de naturaleza arcillosa de acuerdo a su composición reológica y tixotrópica para el aprovechamiento de agua de mar. (Tesis). Instituto Politécnico Nacional. Recuperado de: <https://148.204.103.62/bitstream/handle/123456789/26532/Fluido%20base%20acuoso%20de%20naturaleza%20arcillosa%20de%20acuerdo%20a%20su%20composici%C3%B3n%20reol%C3%B3gica%20y%20tixotr%C3%B3pica%20para%20el%20aprovechamiento%20de%20agua%20de%20mar.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Vargas, C., Bilbeny, N., Balmaceda, C., Rodríguez, M.F., Zitko, P., Rojas, R., Eberhard M.E., Ahumada, M. y Espinoza, M.A. (2018). Costos y consecuencias del dolor crónico debido a trastornos musculoesqueléticos desde la perspectiva del sistema de salud en Chile. *Informes de dolor*, 3 (5), e656. doi: 10.1097 / PR9.0000000000000656. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181463/>
- Vera, W. y Budowski, M. (2017). Cómo enfrentar los problemas de salud en Chile y Costa Rica: un estudio comparativo y cualitativo. *Revista Mexicana de Ciencias Políticas y Sociales*, ISSN: 0185-1918, Vol. 62, Edición: 231, pp. 107-136. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0185191817300405>

Wang, L., Lopate, G. y Pestronk, A. (2016). Muscle pain and vramps. En Daroff, R., Jankovic, J., Mazziotta, J. & Pomeroy, S. (Eds.) Bradley's neurology in clinical practice, (7a. ed.). Elsevier.

Williams, A. y Craig, K. (2016). Updating the definition of pain. International Association for the Study of Pain, 157(1), 2420-23.

Yamauchi, G. y Pasto, E. (2018). Manejo farmacológico del dolor músculo-esquelético. Separata 26(3). Recuperado de: http://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/2018%20Manejo_de_dolor.pdf

Zenecorta, N. (2016). Actualización de la evidencia en el tratamiento de dolor cervical agudo. (Trabajo de fin de grado). Universidad de La Rioja. España. Recuperado de: https://biblioteca.unirioja.es/tfe_e/TFE002105.pdf